

○ ○

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-205839

(43)Date of publication of application : 26.07.1994

(51)Int.Cl.

A61M 37/00

(21)Application number : 04-350215

(71)Applicant : PACIFIC CORP

(22)Date of filing : 04.12.1992

(72)Inventor : KIM SEICHU

RI YUEI

AN SHOGEN

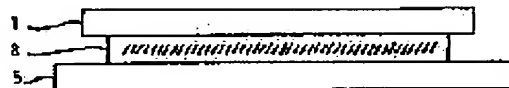
KAN SOKUN

(54) ADHESIVE AGENT FOR PERCUTANEOUS ADMISITERING MEDICINE

(57)Abstract:

PURPOSE: To reduce irritation to the skin by preparing an adhesive piled up on a supportive body with a specific percutaneous permeation promoting agent, adhesive resin and medicine or precursor medicine with its solubility variable in proportion to the water content in the adhesive layer.

CONSTITUTION: The adhesive for percutaneously administering medicine is to use multilayer film, nonwoven cloth, woven cloth and the like as a supportive body 1, on which is laid a pressure sensitive adhesive 2 that is further covered with a release film 5. In this case, the pressure sensitive adhesive 2 is formed with more than one kind of a percutaneous permeation promoting agent 0.1-40 wt.% selected from a group consisting of aliphatic ester, polyoxyethylene derivative, glycerin aliphatic ether, propylene glycol fatty acid ester and the like, more than one kind of adhesive resin selected from a group consisting of silicone polymer, natural or synthetic rubber and acrylic resin and 0.1-50% medicine or precursor medicine with its solubility variable in proportion to the water content in the adhesive layer.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 22.06.1993

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 2569396

[Date of registration] 24.10.1996

[Number of appeal against examiner's decision of

* NOTICES *

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] The binder as a pressure-sensitive adhesive layer applied on the one side front face of a base material in the patches for dermal administration mold drugs, A monolayer or the adhesive layer in the form of multilayer laminated material, and the mold releasing film currently formed on this adhesive layer, The above-mentioned binder And fatty acid ester, a polyoxyethylene derivative, the glycerol fatty-acid ether, 0.1 - 40 % of the weight of one or more sorts of percutaneous penetration accelerators chosen from the group which consists of propylene glycol fatty acid ester and a pyrrolidone derivative, One or more sorts of adhesion resin chosen from the group which consists of a silicone polymer, nature or synthetic rubber, and acrylic resin, It consists of the drug or 0.1 - 50% of precursive drugs from which the water content in an adhesive layer follows on changing, and the solubility of itself changes. Patches for dermal administration mold drugs characterized by containing one or more sorts of additives chosen from the group which furthermore consists of an adhesive endowment agent, a plasticizer, a bulking agent, skin stimulus palliative, and an antioxidant.

[Claim 2] Patches for dermal administration mold drugs according to claim 1 characterized by acrylic resin being the copolymer of the acrylic-acid alkyl ester and other functionality monomers like vinyl acetate which have the polymer of the acrylic-acid alkyl ester which has the alkyl group of carbon numbers 4-18 (meta), or the alkyl group of carbon numbers 4-18 (meta).

[Claim 3] (Meta) Patches for dermal administration mold drugs according to claim 2 characterized by an acrylic-acid alkyl ester polymer containing 50% of the weight or more.

[Claim 4] Patches for dermal administration mold drugs according to claim 1 which synthetic-rubber system resin uses styrene-styrene-butadiene-rubber, styrene-isoprene-styrene, styrene-ethylene / propylene-styrene, and styrene-ethylene / butylene-styrene block copolymer as the main base materials, and are characterized by containing one or more sorts of additives chosen from the group which consists of an adhesion adjuvant, an adhesion endowment agent, an inorganic bulking agent, a softener, and an anti-oxidant.

[Claim 5] Patches for dermal administration mold drugs according to claim 1 characterized by controlling the water content of a binder by adjusting the rate of combination of the monomer which has a hydrophilic radical in the monomer in a copolymerization reaction.

[Claim 6] Patches for dermal administration mold drugs according to claim 1 to 5 characterized by containing at a rate of 0.01 - 40 % of the weight of one or more sorts of compounds chosen from the group which a binder becomes from a super-absorbent polymer, an absorptivity inorganic substance, or polyhydric alcohol.

[Claim 7] Patches for dermal administration mold drugs according to claim 1 to which an adhesive endowment agent is characterized by being rosin system resin, poly tele pen system resin, petroleum system resin, or olefin system resin.

[Claim 8] Patches for dermal administration mold drugs according to claim 1 characterized by for skin stimulus palliative consisting of one or more sorts of compounds chosen from the group which consists of bisabolol, chamomile oil, allantoin, a glycerol, and PANTE oar, and existing at 0.01 - 10% of the weight of a rate.

[Claim 9] Patches for dermal administration mold drugs according to claim 1 to which a drug is characterized by being chosen out of an alleviation-of-fever painkiller, a steroid system anti-inflammatory agent, vasodepressor, hypertension and an antiarrhythmic, an antihypertensive, expectorant cough suppressant, an antitumor agent, local anesthetic, a hormone drug, anti-asthma and an anti-nose ARUREGI agent, an antihistamine, an anticoagulant, antispasmodic, cerebral circulation or a metabolic turnover improvement agent, an anti-melancholy agent, an anti-anxiety agent, a blood sugar depressant, antiulcer drug, and the group which it

becomes from these precursors.

[Claim 10] Patches for dermal administration mold drugs according to claim 1 to which a non-steroid system antiphlogistic sedative drug is characterized by containing at 1 - 40% of the weight of a rate as a drug.

[Claim 11] Patches for dermal administration mold drugs according to claim 10 to which a non-steroid system antiphlogistic sedative drug is characterized by being ketoprofen, JIKUROPENAKU sodium, indomethacin, fluoro BIPUROFEN, or piroxicam.

[Claim 12] Patches for dermal administration mold drugs according to claim 1 to which fatty acid ester is characterized by being methyl laurate or the isopropyl myristate.

[Claim 13] Patches for dermal administration mold drugs according to claim 1 characterized by being the polyoxyethylene ether or polyoxyethylene ester in which a polyoxyethylene derivative contains the 2-20-mol polyoxyethylene radical linked to oleyl one or a lauryl radical.

[Claim 14] The glycerol fatty-acid ether is patches for dermal administration mold drugs according to claim 1 to which a fatty acid is characterized by being a lauryl acid or oleic acid.

[Claim 15] Patches for dermal administration mold drugs according to claim 1 to which the fatty acid of propylene glycol fatty acid ester is characterized by being a lauryl acid or oleic acid.

[Claim 16] Patches for dermal administration mold drugs according to claim 1 characterized by containing one or more sorts chosen from the group which a binder becomes from a cellulose, polyethylene, nylon 6, Nylon 12, polyethylene terephthalate, a zinc white, a calcium oxide, a silica, a kaolin, talc, and titanium dioxide as the organic giant molecule and mineral matter for improving an adhesion property at 0.1 - 30% of the weight of a rate.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] This invention relates to the gradual release-patches which transmit the drug (physiological active substance) of a constant rate continuously through the skin or membrane. In the case of application on the skin, especially this invention makes max dissolve a drug into the adhesive layer in contact with the skin, transmits the drug of an initial complement endermically, and relates to the patches for drugs which promote the percutaneous penetration of a drug.

[0002]

[Description of the Prior Art] In order to obtain drug effect from the whole body or a part, making a drug (physiological active substance) absorb through the skin using the patches which are dermal administration pharmaceutical preparation is performed. Such a dermal administration method has many advantages compared with the conventional administering method. For example, in the approach of internal use of a drug, the drug absorbed from intestines will receive a metabolic turnover in liver first, before it presents drug effect in a desirable location, and the amount of the many will be decomposed. However, in a dermal administration method, since it does not pass liver first in the case of circulation in the living body, they do not decrease in number, so that the drug effect of the absorbed drug is serious by the metabolic turnover in liver. In the case of a non-steroid system anti-inflammatory agent, it is especially easy to cause digestive trouble in the case of internal use, but there is an advantage that generating of digestive trouble can be reduced, by carrying out dermal administration of this.

[0003] Such an advantage was considered, in recently, the drug was transmitted through the skin, the first-pass effect (first-pass effect) and digestive trouble which appear in the case of internal use were conquered, the research on the endermic drug transfer system (Transdermal drug delivery system) to which the more excellent effectiveness nature and stability are made to increase was increased, and nitroglycerin and the commercial item of a scopolamine this were manufactured. The advantage of the proper which has the drug release property of a gestalt continuous [such a transfer system] and fixed is offered, and the trouble of the quick metabolic turnover produced in the case of internal use is canceled. Furthermore, having the same therapeutics-effectiveness as the time of administering many amounts orally, to a patient, whenever [intention directions adaptation / of a patient] (Compliance) improves, and the expedient nature to a patient's illness therapy greatly comes to be increased.

[0004] However, the fault of such an endermic drug transfer system is a point that it is difficult to apply to various drugs. Because, the skin which makes the front face of the body cannot but act as an obstruction which controls an external pathogen or the inflow of a toxic substance in the living body, and the permeability of a drug cannot but become restrictive. Then, the usefulness of the endermic transfer to more drugs was expanded, and many efforts for removing the obstruction by a living body's skin and film have been tried.

[0005] Many researches which are going to use the system which has the fewest possible area to the skin were concentrated on promoting diffusion of the drug which leads/and a barrier layer to the above-mentioned barrier layer. It has been devoted to increasing the endermic penetrating power over the skin obstruction itself especially. According to the research reported until now, some success is achieved as a result of the efforts mentioned above, but when using it frequently or in large quantities, damage, a stimulus, etc. to an organization of a use part arise, and when not more desirable, a systemic side effect may be induced. It is a well-known fact that the non-steroid system antiphlogistic sedative drug is excellent in antiphlogistic and a painkiller.

[0006] However, generally all non-steroid system antiphlogistic sedative drugs produce various kinds of side effects that digestive trouble is wrapped. Therefore, many patches containing the percutaneous penetration accelerator for many attempts for prescribing a medicine for the patient according to various routes of administration being continued, and causing a non-steroid system antiphlogistic sedative drug, and raising the absorptivity of a drug have also been established. Generally as an osmosis accelerator, the compound of a large number, such as a salicylic acid, a urea, dimethyl sulfoxide, propylene glycol, a glycerol, and AZON (azon), is used. However, it cannot pull up even on the level of the amount which needs the percutaneous absorption of a drug in a top in many cases.

[0007] As matter reported as what acts as an accelerator for endermic drug transfer, dimethyl sulfoxide (U.S. Pat. No. 3,551,554), ethanol (U.S. Pat. No. 4,615,699, No. 4,698,062, and No. 4,262,539), a cyclo urea (U.S. Pat. No. 4,667,131), and the permuted azacyclo alkane-2-ON (U.S. Pat. No. 3,989,816, No. 4,316,893, and No. 4,405,616) are mentioned.

[0008] In U.S. Pat. No. 4,557,934 and 4,537,776, it is ethanol, a specific glycol, a pyrrolidone, and 1. -(2-hydroxyethyl)- The non-steroid system resolution painkilling compound containing aza--cyclopentane-2-ON and 1 - 35% of 1-dodecylazacycloheptane-2-one (AZON), the antiviral system, and the constituent for parts of other drugs are indicated.

[0009] Moreover, the approach of using the oleic acid which is one sort of a fatty acid as a useful osmosis accelerator is developed [reference:Cooper, E.R., J.Pharm.Sci.Vol.73, No.8, and 1153-1156 (1984)]. Cooper (Cooper) is indicating the approach which is indicating the approach of using oleic acid for the bottom of existence of a solvent called propylene glycol by various concentration, and promoting the percutaneous penetration of the salicylic acid which is an active ingredient, and is used together with oleic acid and other polyhydric alcohol. Cooper is useful to his approach promoting endermic osmosis of a nonpolar molecule, and has pointed out that different effectiveness depending on the chain length of a fatty acid is seen. Furthermore, the endermic penetrating power of a polar molecule was promoted by the surfactant, and Cooper has pointed out that there is considerable effectiveness. However, it is reported that such a surfactant generally does not promote endermic osmosis of a nonpolar molecule. So, Cooper's approach is teaching that endermic osmosis of a nonpolar molecule is promoted by adding a small amount of fatty acid, polyhydric alcohol, or alcohol in pharmaceutical preparation.

[0010] on the other hand -- Per Tell's and others (Patel) J.Soc.Cosmetic Chem. -- it is indicated that the propylene glycol which is one sort of the polyhydric alcohol widely used for No. 36 and the 303-311st page (1985) as a solvent in dispensing of the conventional endermic transfer system causes the irritation and sensitization of the skin when the concentration exceeds 10%. That is, the matter utilizable as a percutaneous penetration accelerator must have a side effect over the skin in the first place, or there must be, and must be matter which suits a dermal administration system. [little]

[0011] Furthermore, the dermal administration system use of a different gestalt which becomes U.S. Pat. No. 4,490,206 about use of patches from the physiological active ingredient distributed by homogeneity in the adhesive layer is indicated. According to such a system, a physiological active ingredient is distributed in the pressure-sensitive adhesive layer adhering to the skin. And a drug is spread through the skin from an adhesive layer, and is transmitted to the part of a request of a patient. Many other gestalten of a dermal administration system are well-known, and all the gestalten from which these all differ have the merit and demerit of itself according to the system endermically medicated with a physiological active ingredient.

[0012] The medical-application plaster which mixed the antiphlogistic sedative drug in the polyisobutylene adhesive layer, and mixed support (Carrier), such as triglyceride, in U.S. Pat. No. 4,738,670 is indicated. However, the approach of this United States patent is discussed mainly about the base material of plaster, and the point whether the used support has a role of a percutaneous penetration accelerator is not described.

[0013] In addition, it is possible by adjusting the absorptivity of a drug to decrease the side effect produced by absorbing a lot of drugs for a short time. Moreover, it is also possible by reducing the count of administration of a drug to maintain fixed blood drug concentration [long duration]. However, even if it prescribes a drug for the patient using patches, the corresponding drug cannot penetrate the skin easily and the living body utilization factor of a drug falls in many cases. In order to solve this problem, the attempt which raises the absolute magnitude of the drug in patches even to the level which ensures percutaneous absorption of the drug of an initial complement is made. For example, in JP,60-185,713,A, U.S. Pat. No. 4,031,894, etc., the percutaneous

absorption pharmaceutical preparation which dissolved the drug on the level exceeding that saturated concentration into bases, such as patches, an ointment, and cream pharmaceuticals, and distributed this drug in the state of the recrystallization particle is indicated. If this type of patches are applied to a skin front face, the drug which is absorbed endermically and exists in the shape of a particle in a basis will dissolve gradually the drug which dissolved into the basis, and this dissolved drug will be filled up. For this reason, it is thought possible to let it pass with the skin and to prescribe the drug of more amounts for the patient compared with the conventional pharmaceutical preparation containing the drug which corresponds on the level below the saturation solubility of the drug concerned. However, it is hard to remelt in a basis the drug which exists by the shape of a fine particle in fact, and its rate that a drug passes the skin and is absorbed is not so high, either.

[0014] The method of promoting the percutaneous absorption of a drug by sealing sweat as an approach of further others is also tried. For example, in JP,60-51,478,B, JP,62-153,215,A, etc., the method of promoting endermic absorption of an active ingredient is indicated by choosing the film of water impermeability substantially as a film of the upper layer of patches. However, the stimulus by sweat and secrete appears and such an approach has a fault, like patches separate from the skin by sweat. Moreover, in order to solve such a fault, JP,53-33,984,B, JP,56-20,514,A, and JP,56-51,412,A have proposed that a nonwoven fabric uses the base material which was excellent in moisture permeability like absorptivity urethane. However, such an attempt cannot prescribe the drug of an initial complement for the patient through the skin ultimately, either.

[0015] In order to decrease a skin stimulus and to raise a feeling of adhesion, the method of using water-soluble bases [like], such as gelatin, polyvinyl alcohol, a dextrin, gum arabic, a carboxymethyl cellulose, methyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, a polyvinyl pyrrolidone, sodium alginate, and sodium polyacrylate, is also proposed. For example, JP,58-167,510,A and JP,64-16,718,A are indicating what applied and pharmaceutical-preparation-ized the water-soluble bases containing a drug and an osmosis accelerator to the nonwoven fabric. However, its skin adhesion force is very low, and the effectiveness of prescribing a drug for the patient through the skin is not enough [pharmaceutical preparation] except that it cannot apply these patches to the skin but must use them together with an adhesion cloth, if such pharmaceutical preparation is independent.

[0016]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] The main purposes of this invention offer the dermal administration system which demonstrates the useful and suitable function for dermal administration. The main purposes of this invention are finished by attaining the detailed purpose of the following this inventions. The purpose of this invention by making the 1st contain a useful percutaneous penetration accelerator and a skin stimulus inhibitor using the pressure-sensitive binder suitable for an endermic system (a) It is the gestalt of the tape which can prescribe the drug of an antiphlogistic sedative drug and others for the patient effectively. (b) on account of the engine performance of emission on the skin in which there were very few stimuli to the skin and (c) physiological active ingredient was excellent, and transition It is in offering the patches for dermal administration mold drugs which drug effect is quickly shown to the illness of arthritis etc., and can reduce the displeasure resulting from adhesion on the skin since the drug effect in which (d) drug effect was excellent in the minimum adhesion area to the skin is obtained.

[0017] In order to make a drug 2nd absorb effectively through the skin, it is in offering the patches which raised the solubility of the drug in an adhesion basis, chose the acrylic binder similar to a solubility parameter and rubber system binder of a drug as one of the approaches of reducing an adhesion property and a skin stimulus, and made concentration of the drug from a basis max. It is in offering the gradual release-ized patches which control the water content in an adhesion basis using a multilayer lamination process, make a drug desirable concentration by the more effective approach, and are transmitted to the 3rd through the skin or membrane.

[0018]

[Means for Solving the Problem] Hereafter, it is as follows when the engineering construction of this invention is explained to a detail. The percutaneous absorption of the drug by application with gauze originates in the concentration difference of the drug between the living body sections the inside of a basis, and is performed, and in fact, a drug steps on the following phases, it penetrates a horny layer and is absorbed. (1) Diffusion by diffusion in a basis, the epidermis which (5) 5 [the decomposition to a keratin front face, diffusion all over (3) horny layers, the decomposition to lower part / horny layers / (4) / epidermal tissue, and] Is valid from (2) bases, and the dermic layer, and shift to the blood vessel in the inside of (6) dermis.

[0019] Thus, although the percutaneous absorption course of a drug is divided into a diffusion course and a

decomposition course and it is considered, association with an organization and metabolic reaction advance to diffusion and coincidence in fact. And this diffusion phenomenon is explained by the 1st principle of Fick showing the relation between the concentration gradient of a drug, and passing speed, and the second law of Fick described to time amount change of the drug concentration in a certain location, and is calculated.

$J/A = -D \frac{C}{X} \dots$ The 1st principle C of Fick / $t = D \frac{C}{X^2} \dots$ The second law of Fick (here, they are A:area, the concentration of C:drug, D:diffusion coefficient, J:administration rate, t:time amount, and X:location.)

[0020] In many cases, the skin permeability of a drug is determined by the transmission rate in an all seems well. In addition, it is transmission rate $J = ACvKDL$ (here, they are the concentration of the drug in Cv:basis, a drug distribution coefficient between K:skin / basis, and L:effective dermal thickness) of the drug in an all seems well, and a transmission coefficient (Kp) is expressed with formula $Kp = KD/L$ (however, K, D, and L are the same as the above). Although it is advantageous to raise the concentration of the drug in a basis in order to make the skin penetrate the drug of many amounts as the above was shown, there is a limitation in the approach used now.

[0021] In this invention, the solubility in the inside of an adhesion basis is raised, the solubility parameter of a drug and a similar binder are first selected and manufactured as one of the approaches which reduces an adhesion property and a skin stimulus to coincidence, and concentration of the drug in a basis is made into max. An acrylic binder is mentioned as most suitable binder for such a purpose. Since it is easy to adjust the compounding ratio of the monomer which carries out a polymerization in the case of an acrylic binder, there is an advantage that solubility with the water ability in an adhesion basis or a drug can be adjusted. However, if such patches are applied to the skin, by emission of the moisture in the skin, nearby moisture many will exist from the time of adjusting first in an adhesion basis, the solubility parameter in the inside of an adhesion basis will change, the saturation solubility of a drug will change, a difference with actual considerable solubility will come to be shown, and a considerable fall will be seen by coincidence also in the amount of drug transfer and adhesion property to the skin of a binder.

[0022] In order to solve such a problem, the multilayer lamination process was adopted in this invention. In drawing 1 and drawing 2, as a base material (1), multilayer films, such as polyethylene, polypropylene, and polyethylene terephthalate, a laminate film or a nonwoven fabric, and a cheesecloth are used, if needed, the laminating of a nonwoven fabric or the cheesecloth is carried out to the plastic film which does not have moisture penetrating power, and it is used. The lamination binder which is an adhesion basis (2) in drawing 1 as a binder, or can constitute the adhesive layer of the adhesion basis (3 4) in drawing 2, and can form the multilayer of the adhesion basis (3) of Fig. 2 and an adhesion basis (4) is used. The adhesion basis (3) of drawing 2 carries out the laminating of the binder constituent with water content higher than a lower layer, blends a drug if needed more than a saturation content, and blends both additives, such as promotion of skin osmosis. And using a binder with water content lower [the adhesion basis (4) of drawing 2] than the upper layer, and the large solubility to a drug, as well as the adhesion basis (3) which is the upper layer, a drug is blended more than a saturation content and blended with a skin penetrating agent and other additives. In addition, by carrying out the laminating of two or more adhesion bases (2) as well as the laminating of an adhesion basis (3) and an adhesion basis (4) suitable for a multilayer, through the skin or membrane, percutaneous absorption of the drug of a constant rate can be carried out suitably continuously, and in this case, an adhesion basis (2) can be formed in multilayer so that the same function as the adhesion basis (3 4) of drawing 2 can be carried out.

[0023] The mold releasing film (5) of drawing 1 and drawing 2 is formed with the mold releasing film with which a release paper and silicone, or a fluoro system release agent was blended. In order to prevent the fall of the solubility of a drug, and an adhesion property by emission [skin] first when it is going to prescribe the drug of many amounts for the patient by the skin if this is explained in full detail, the large binder of water ability is introduced, so that the low adhesion basis of water ability is introduced into the skin and the pasted-up lowest layer and it becomes the upper part. Therefore, as moisture emits from a skin front face, when a application-with-gauze agent is applied to the skin Since only the moisture of a constant rate (little) will exist in the glue line which this moisture comes to be transmitted to an up layer through an adhesive layer, and contacts the lower skin The saturated concentration of the whole drug and the physical properties of an adhesive layer come to be maintained by the condition as it is, and can also reduce sweat or the skin side effect by are recording of secrete. Administration of the drug which lets the skin pass is effectively attained by this. When a base material

is a nonwoven fabric, a cheesecloth, or other permeability plastic film, the effectiveness can be maximum-ized by laminating this, or using as it is, and adjusting moisture permeability. Especially pharmaceutical preparation such can obtain a result more desirable than the pharmaceutical preparation for adjusting a lot of drugs.

[0024] The adhesion basis which has the water ability of a limit desirable as an adhesive layer is chosen and a drug is saturated there to acquire the burst effectiveness (burst effect) by prescribing a lot of drugs for the patient through the skin immediately after applying unlike this. Since the concentration of a drug is high when such dispensing is applied to the skin, immediately after application, a lot of drugs are prescribed for the patient through the skin. However, the solubility of a drug will decrease gradually and transfer of the drug from the skin will decrease by this as an adhesive layer absorbs the moisture of the skin. Then, if absorption of moisture reaches an all seems well, only the drug of a constant rate will come to be appropriately transmitted through the skin, and emission of a drug will be controlled. In this case, the numbers of laminatings of an adhesion basis are usually 1-10, and are 1-5 preferably. Furthermore, 5-150 micrometers of thickness of each class are usually 10-100 micrometers suitably. Moreover, 30-200 micrometers of thickness of the whole adhesion basis are usually 50-500 micrometers suitably.

[0025] As an adhesion basis, adhesive resin, such as a silicone polymer, nature or synthetic rubber, and acrylic resin, is used, rosin system resin, poly tele pen resin, petroleum system resin, tele pen phenol resin, etc. are used as an adhesion endowment agent, and a plasticizer, a bulking agent, an antioxidant, etc. are added arbitrarily. The adhesive resin which is the copolymer of the acrylic-acid alkyl ester which has the polymer of the acrylic-acid alkyl ester which has the alkyl group of carbon numbers 4-18 (meta), and/or the alkyl group of carbon numbers 4-18 especially as acrylic resin (meta), and a different functionality monomer like vinyl acetate is used. As the above-mentioned (meta) acrylic-acid copolymer, for example Butyl acrylate, Isobutyl acrylate, hexyl acrylate, octyl acrylate, 2-ethylhexyl acrylate, octyl acrylate, decyl acrylate, Isodecyl acrylate, laurylacrylate, stearylacrylate, There are methyl methacrylate, ethyl methacrylate, butyl methacrylate, isobutyl methacrylate, 2-ethylhexyl methacrylate, iso octyl methacrylate, DESHIRU methacrylate, etc. As the above-mentioned functionality monomer, the monomer which has a hydroxyl group, the monomer which has a carboxyl group, the monomer which has an amide group, the monomer which has an amino group are mentioned. As a monomer which there is hydroxyalkyl (meta) acrylate, such as 2-hydroxyethyl (meta) acrylate and hydroxypropyl (meta) acrylate, as a monomer which has a hydroxyl group here, and has a carboxyl group, there are alpha-beta partial saturation carboxylic acid, such as an acrylic acid and a methacrylic acid, maleic-acid monoalkyl ester, such as maleic-acid butyl, a maleic acid, a FUMARIN acid, a crotonic acid, etc., and a maleic anhydride also forms the polymer (**) of the same form as a maleic acid. Moreover, as a monomer which has an amide group, there are alkyl ethyl methylol (meta) acrylamides, such as alkyl (meta) acrylamides, such as acrylamide, dimethyl acrylamide, and diethyl acrylamide, and butoxy methylacrylamide, ethoxy methylacrylamide, diacetone acrylamide, vinyl pyrrolidone, dimethylamino acrylate, etc.

[0026] As copolymer monomers other than the above, there are vinyl acetate, styrene, alpha methyl styrene, a vinyl chloride, acrylonitrile, ethylene, a propylene, a butadiene, etc., and a copolymer with these also presents a good property. It is desirable that acrylic-acid alkyl ester contains 50% of the weight or more as a polymerization (**) component in a binder (meta).

[0027] as the approach for decreasing or increasing water ability -- the case of acrylic resin -- a hydrophilic property -- size -- by carrying out copolymerization of the monomer which has a monomer, the monomer which has a carboxyl group, the monomer which has an amide group, and an amino group, water ability can be adjusted and, in the case of rubber and silicone system resin, water ability can be adjusted by blending an adhesion endowment agent and an additive. Furthermore, as a different approach, water absorption power can be adjusted using a water-absorbing resin, polyhydric alcohol, and an absorptivity inorganic substance. As an example of a super-absorbent polymer, there are HIARU loan acid contest TOROICHIN sulfate, SAMACHIN sulfate, etc. as a mucopolysaccharide, and the semisynthesis and the synthetic water-absorbing resin of the independent or the copolymer of the super-absorbent polymer which has many hydrophilic groups in a molecule like a chitin (chitin), a chitin derivative, starch, and a carboxy cellulose, a polyacrylic acid system, a polyoxyethylene system, a polyvinyl alcohol system, and a polyacrylonitrile system are mentioned. As an absorptivity inorganic substance, there are an absorptivity silica, a zeolite, absorptivity SERAMIKU, etc., and propylene glycol, a glycerol, a sorbitol, etc. can be used as polyhydric alcohol. In this case, a super-absorbent polymer, an absorptivity inorganic substance, and absorptivity matter like polyhydric alcohol can be made to

contain in 1 - 20% of the weight of the range suitably 0.1 to 40% of the weight in an adhesion basis.

[0028] As a rubber system binder, natural rubber, polyisoprene, a polyisobutylene, Styrene-Butadiene Styrene, a styrene-isoprene-styrene copolymer, Styrene-ethylene / propylene-styrene copolymer, styrene-ethylene / butylene-styrene copolymer, Polyvinyl ether, polyurethane, polybutadiene, a styrene-butadiene copolymer, A styrene-isoprene copolymer, a styrene-isoprene-butylene block copolymer, etc. can be used, and silicone rubber, such as polyorganosiloxane, is used as a silicone resin system binder.

[0029] In the above-mentioned binder, plasticizers, such as adhesive adjuvants, such as adhesive endowment agents, such as various kinds of compounding agents, for example, rosin system resin, polyterpene system resin, cumarone-indene system resin, petroleum system resin, and terpene phenol system resin, and liquefied polybutene resin, petroleum system resin, terpene phenol system resin, and liquefied polybutene, mineral oil, lanolin, liquefied polyisoprene, liquefied polyacrylate, and a bulking agent and an antioxidant are added if needed.

[0030] This invention offers the pharmacological pharmaceutical preparation of the dermal administration system configuration which a physiological active ingredient is distributed by the fixed pressure-sensitive adhesive layer, or is dissolved. The pressure-sensitive adhesive layer was characterized when the fixed percutaneous penetration accelerator contained, and when this percutaneous penetration accelerator does not reduce the original adhesion of a pressure-sensitive adhesive layer, it is characterized. In order to acquire the adhesion property improved more, the additive of further others can also be blended.

[0031] In order to promote the cutaneous-absorption force of a drug, as matter used as a percutaneous penetration accelerator A dodecyl sulfoxide, monochrome or dimethyl acetate, N-hydroxyethyl lactide, Higher-fatty-acid ester, a salicylic acid, a sorbitol, a urea, a glycerol, Squalene, a squalane, acetylation lanolin, cetyl laurate, Olive oil, castor oil, a lauryl acid, oleic acid, lauryl alcohol, Oleyl alcohol, ethoxy stearyl alcohol, a liquid paraffin, Vaseline, camphor, a glycerine fatty acid ester, a fatty-acid monochrome (or II) ethanol amide, The ethylene glycol mono-ethylene ether, polyoxyethylene alkyl ether, There are polyoxyethylene alkyl ester, polyoxypropylene alkyl ether, propylene glycol monochrome (**) alkyl ester, propylene glycol mono-laurate, the polyoxyethylene lauryl ether, a pyrrolidone derivative, etc.

[0032] That is, this invention persons clarified that the rate of percutaneous penetration of a drug could be made to increase remarkably by using percutaneous penetration accelerators, such as a polyoxyethylene derivative and a pyrrolidone derivative. Moreover, raising percutaneous penetration effectiveness showed clearly that effectiveness is demonstrated especially concerning a non-steroid system antiphlogistic sedative drug like ketoprofen by using an osmosis accelerator. one side face of this invention is that the dermal administration drugs constituent containing the support and the physiological active ingredient containing one or more sorts of compounds chosen from 1 - 39% of the weight of the group which comes out comparatively and consists of fatty acid ester (for example, methyl laurate, isopropyl myristate), a polyoxyethylene derivative, a glycerine fatty acid ester, a propylene glycol fatty-acid derivative, a pyrrolidone derivative, etc. as a percutaneous penetration accelerator on the basis of the support whole quantity is offered.

[0033] Although it must have various requirements in order to become a compound useful as a percutaneous penetration accelerator, the demand item important in it is as follows. It must be the compound which faces using for the skin and produces [1st] neither all stimuli nor sensitization and which is permitted in dermatology. It must be well mixed with such a compound with the support and the active ingredient in a dermal administration system by the 2nd. If it does not mix, the reaction which phase separation happens, or destroys or prevents the physiological activity of an active ingredient arises. This compound must do considerable effect, when there is no pharmacology-activity as the very thing itself, it must be able to predict and the percutaneous penetration of the drug which is a physiological active ingredient is promoted, and it is preferably recognized by U.S. FDA (Food and DrugAdministration) the 3rd.

[0034] this invention persons investigated many compounds, in order to find out one or more useful compounds as a percutaneous penetration accelerator corresponding to the above-mentioned purpose. The typical thing in such a compound is propylene glycol mono-laurate. Other compounds investigated by this invention persons are the polyoxyethylene lauryl ether. this invention persons found out further that it was the matter with most useful alpha-bisabolol in bisabolol (bisabolol), chamomile oil, allantoin, and JIPAN tenor as skin primary-stimulus palliative.

[0035] the stability and the effective amount of the bioactive component used in the patches constituent for

drugs by this invention mean the amount which offers the blood drug concentration useful in therapy and (or) partial concentration of an effective compound with a dermal administration method. The loadings of these osmosis accelerators are 1 - 20 % of the weight suitably 0.1 to 40% of the weight. Furthermore, a tocopherol, tocopherol acetate, BHA, BHT, etc. can be used as a drug osmosis accelerator and an antioxidant of other additives, and use of ethylparaben, the methylparaben, the butylparaben, etc. is possible as antiseptics.

[0036] The basis (binder) of such a tape or a patch agent will not be specially limited, if long duration adhesion of the binder is carried out on a skin front face under ordinary temperature and adhesion can be maintained. For example, binders, such as a rubber system and silicone resin, are used and acrylic and rubber system resin are usually used.

[0037] Under the present circumstances, if the skin is penetrated in dermal administration and solubility changes with change of the water content in a basis, the drug blended into a basis will be possible also for any, and will not be restricted specially. As a non-steroid system drug, a methyl salicylate, a salicylic acid, ibuprofen, ketoprofen, FUROROBIPUROFEN, indomethacin, diclofenac sodium, a FUROFENAMU acid, NAFUROKISEN, mefenamic acid, fenoprofen, FENKUROFENAKU, piroxicam, and the effective compound in materia medica chosen out of these precursive drugs are used within the limits of the insurance and an effective amount.

[0038] As other drugs, an alleviation-of-fever antiphlogistic sedative drug, a steroid system anti-inflammatory agent, vasodepressor, hypertension and an antiarrhythmic, an antihypertensive, expectorant cough suppressant, an antitumor agent, a hormone drug, anti-asthma and an anti-nose ARUREGI agent, an antihistamine, an anticoagulant, cerebral circulation or a metabolic turnover improvement agent, an anti-melancholy agent, an anti-anxiety agent, a blood sugar depressant, anti-rheumatism, an anti-arthritis agent, etc. are mentioned.

[0039] As a base material of a tape and a patch agent, the base material generally used for application with gauze is used. As such a base material material, there are cellulose acetate, ethyl cellulose, polyethylene terephthalate, a plasticization vinyl acetate-vinyl chloride copolymer, nylon, an ethylene-vinylacetate copolymer, a plasticization polyvinyl-vinyl chloride, polyurethane, polyethylene, a polyvinylidene chloride, aluminum, etc. Such a thing is used as the sheet (film) of a monolayer, or a layered product more than a duplex (lamination). As materials other than aluminum, use of a cheesecloth or a nonwoven fabric is good.

[0040] Furthermore, when a drug, an osmosis accelerator, etc. are applied to a tape or a patch, in order to mitigate the fall and skin stimulus of an adhesion property which are often produced, skin stimulus palliative, and inorganic and an organic bulking agent can be added, and bisabolol, chamomile oil, allantoin, glycerol, 0.01 - 10 % of the weight of JIPAN tenors etc., etc. may be made to exist in 0.1 - 5% of the weight of the range suitably as skin stimulus palliative in this case. Moreover, inorganic substances, such as organic giant-molecule particles, such as a cellulose, polyethylene, nylon 6, Nylon 12, polypropylene, and polyethylene terephthalate, and a zinc white, a calcium oxide, a silica, a kaolin, talc, titanium, can be made to contain in 0.5 - 10% of the weight of the range suitably 0.1 to 30% of the weight as the organic substance and the inorganic substance for an adhesion property improvement.

[0041] The sum of the weight of a physiological active ingredient and a binder of the concentration of the physiological active ingredient contained in the binder is 7 - 30 % of the weight still more preferably five to 35% of the weight preferably one to 40% of the weight.

[0042] According to this invention, the saturated concentration of the physiological active ingredient in an adhesive layer is influenced by the presentation of a binder so that clearly from the above-mentioned publication, but it is desirable to make a physiological active ingredient contain on the level of saturated concentration mostly in each adhesive layer which consists of various constituents.

[0043]

[Example] Hereafter, based on an example, the example of a trial, and the example of a comparison, this invention is explained concretely. However, these examples are only instantiation and do not limit the range of this invention.

[0044] It mixed to homogeneity at a rate (% of the weight) which shows an one or less-example component below, and the resolution and the pharmaceutical preparation constituent for painkilling dermal administration for using with a patches gestalt were manufactured.

Ketoprofen 10 Propylene glycol mono-laurate 10 Tocopherol acetate 1 A zinc white 5 Acrylic resin A1 74 Whole 100 (notes 1) acrylic-resin A: Fluid of the copolymer resin of butyl acrylate, octyl acrylate, and vinyl

acetate (a part for a solid-state: 48.0%)

Thus, after making the PET separator which processed the obtained mixture with silicon cover and leaving it 20 minutes or more in ordinary temperature, it dried 10 minutes or more at 90 degrees C, the interleaving paper of the generated matter whose thickness at the time of desiccation is 80 micrometers was carried out to the elastic nonwoven fabric, and the last patches of a tape gestalt were manufactured.

[0045] The following the resolution and drugs constituents for painkilling dermal administration for mixing to homogeneity comparatively (% of the weight), and using with a patches gestalt were manufactured for each two or less-example component.

Indomethacin 10 Glycerol monooleate 10 Tocopherol acetate 1 A zinc white 5 Acrylic resin B-2 75 Whole 100 (notes 2) acrylic-resin B: Fluid of a vinyl acetate-resin multi-polymer (a part for a solid-state: 31.0%)

Thus, after making the release paper which processed the obtained mixture with silicon cover and drying, the interleaving paper of the quality of a product was carried out to the elastic nonwoven fabric, and the last patches of a tape gestalt were manufactured.

[0046] The following the resolution and drugs constituents for painkilling dermal administration for mixing to homogeneity comparatively (% of the weight), and using it with the gestalt of patches were manufactured for each three or less-example component.

Diclofenac sodium 10 The polyoxyethylene lauryl ether 3 (E. O.=3) 10 Tocopherol acetate 1 Bisabolol 2 A zinc white 5 Acrylic resin A 72 Whole 100(notes 3) E.O.=3: Mean that the number of mols of the ethyleneoxide in the polyoxyethylene lauryl ether is 3.

Thus, after making the PET separator which processed the obtained mixture with silicon cover and drying, the interleaving paper of the generated special feature was carried out to the elastic nonwoven fabric, and the last patches of a tape gestalt were manufactured.

[0047] The example 4 [binder 1] 2-ethylhexyl acrylate 97.4 section, the methacrylic-acid 2.5 section, the poly ethylene-glycol-dimethacrylate 0.1 section, the benzoyl-peroxide (BPO) 1.0 section, and the ethyl-acetate 100 section were taught to the reaction container which has a reflux cooler and an agitator, and the polymerization reaction was performed, stirring gradually at 60 degrees C under nitrogen-gas-atmosphere mind. In order to adjust a degree of polymerization, the ethyl acetate 100 section was added gradually and made to react in the middle of a reaction for 9 hours. The conversion at this time was 99.9%. The optimum dose of ethyl acetate was added to the obtained polymer solution, and the concentration of solid content was adjusted to about 40% of the weight.

[0048] [Binder 2] Under the same conditions as the above-mentioned binder 1, ethyl acetate was added and copolymerization of the 2-ethylhexyl acrylate 70 section, the acrylic-acid 10 section, the benzoyl-peroxide (BPO) 1.0 section, and the vinyl acetate 20 section was carried out. The conversion in this case was 99.9% or more. Moreover, aluminum acetate (200rpm) was added and it was made the self-hardening mold. The optimum dose of ethyl acetate was added to the obtained polymer solution, and the concentration of solid content was adjusted to about 40% of the weight.

[0049] [Manufacture of an adhesion basis (3)] It was made to dissolve in addition by the concentration which exceeds saturation solubility there so that it may become the above-mentioned "binder 1" with 20 % of the weight on solid content criteria about ketoprofen, and it covered so that the thickness at the time of desiccation might become the release paper which siliconized this with 50 micrometers.

[0050] [Manufacture of an adhesion basis (4)] The drugs of 20% of the weight of an amount are added by the above-mentioned "the binder (2)", and it was made to dissolve by the concentration which exceeds saturation solubility there. It covered so that the thickness at the time of desiccation might be set to 30 micrometers on the release paper which siliconized the obtained mixture. "The adhesion basis (4)" was first imprinted by the polyethylene film, "the adhesion basis (3)" laminated further, and the patches which consist of a two-layer adhesion basis (3 4) were manufactured. Under the present circumstances, after leaving desiccation for 15 minutes and seasoning naturally it in ordinary temperature, it was performed on the conditions dried for 10 minutes at 90 degrees C.

[0051] In addition, it dissolves by the concentration which exceeds saturation solubility there so that it may become the "binder 1" obtained in the example 5 [manufacture of adhesion basis (4)] example 4 with 20 % of the weight on solid content criteria about ketoprofen, and it applied to the silicone release paper and this was made to dry hyaluronic acid powder so that the thickness at the time of desiccation may be set to 40

micrometers, after [5 % of the weight] coming out comparatively and making it distribute uniformly. Thus, the obtained "the adhesion basis (4)" was made to imprint on polyester film, and the patches which this is made to laminate "an adhesion basis (3)" of the above-mentioned example 4, and consist of a two-layer adhesion basis were manufactured.

[0052] After dissolving in addition by the concentration which exceeds saturation solubility there so that it may become the "binder 1" obtained in the example 6 [manufacture of adhesion basis (3)] above-mentioned example 4 with 20 % of the weight on solid content criteria about ketoprofen, and adding 10 % of the weight (E. O.=3) of polyoxyethylene lauryl ether to this as a percutaneous penetration accelerator, 0.5 % of the weight of tocopherol acetate was added as an antioxidant, and it was made to dissolve. Next, in order to improve the adhesion property fall resulting from a percutaneous penetration accelerator, colloidal silica was blended at 3% of the weight of a rate. Thus, it dried, after applying the manufactured adhesion basis to a release paper so that the thickness at the time of desiccation may be set to 60 micrometers.

[0053] [Manufacture of an adhesion basis (4)] After having dissolved in addition by the concentration which exceeds saturation solubility there so that it might become the "binder 2" obtained in the above-mentioned example 4 with 20 % of the weight on solid content criteria about ketoprofen, and adding 10 % of the weight (E. O.=3) of polyoxyethylene lauryl ether to this as a percutaneous penetration accelerator, 0.5 % of the weight of tocopherol acetate was added as an antioxidant. The obtained solution was applied to the release paper so that the thickness at the time of desiccation might be set to 40 micrometers. Next, polyester film was made to imprint the above "an adhesion basis (3)", and the patches which are made to laminate "the adhesion basis (4)" further obtained on it here, and consist of a two-layer adhesion basis were manufactured.

[0054] After dissolving in addition by the concentration which exceeds saturation solubility there so that it may become the "binder 2" obtained in the example 7 example 4 with 20 % of the weight on solid content criteria about ketoprofen, and adding 10 % of the weight of propylene glycol monooleate to this as penetration enhancer, it was made to dissolve in addition 0.5 % of the weight of tocopherols as an antioxidant. And after making homogeneity distribute 3 % of the weight (particle size of 5-1.5 micrometers) of cellulose powder as a water ability modifier, it applied to the release paper and this was dried so that it might become 70 micrometers in thickness.

[0055] It mixed to homogeneity at a rate (% of the weight) which shows each component of the example 8 following below, and the resolution and the drugs constituent for painkilling dermal administration for using with the gestalt of patches were manufactured.

Ketoprofen 10 Propylene glycol mono-laurate 5 tocopherol acetate 2 A zinc white 10 Rubber system resin C14 73 Whole 100 (notes 4) rubber system resin C1 The presentation is as follows.

A styrene-butadiene-styrene block copolymer 100 Terpene resin 75 Polybutene 20 A liquid paraffin 20 BHA After making the releasing paper cover 2, thus the obtained mixture and drying, the interleaving paper of the generated matter was carried out to the elastic nonwoven fabric, and the last tape-like patches were manufactured.

[0056] It mixed to homogeneity at a rate (% of the weight) which shows each component of the example 9 following below, and the resolution and the drugs constituent for painkilling dermal administration for using with the gestalt of patches were manufactured.

Piroxicam 10 Glycerol monooleate 5 Tocopherol acetate 2 A zinc white 10 Rubber system resin C1 73 Whole After making the releasing paper cover 100, thus the obtained mixture and drying, the interleaving paper of the generated matter was carried out to the elastic nonwoven fabric, and the last patches of a tape gestalt were manufactured.

[0057] It mixed to homogeneity at a rate (% of the weight) which shows each component of the example 10 following below, and the resolution and the drugs for painkilling dermal administration for using with the gestalt of patches were manufactured.

Ketoprofen 15 Polyoxyethylene sorbitan monolaurate 5 L-menthol 3 DL-camphor 2 Tocopherol acetate 2 Zinc white 10 Rubber system resin C25 The 73 whole 100 (notes 5) rubber system resin C2 The presentation is as follows.

A styrene-isoprene-styrene block copolymer 100 Hydrogenation rosin 80 Polybutene 20 Lanolin 20 BHA After making the releasing paper cover 2, thus the obtained mixture and drying, the interleaving paper of the generated matter was carried out to the elastic nonwoven fabric, and the last patches of a tape gestalt were

manufactured.

[0058] Endermic penetration testing and a skin primary stimulation test were performed as follows about the patches obtained in the above-mentioned examples 1, 2, and 3. A result is shown collectively.

[0059] after mowing the hair of the abdomen of male GINIPIGU with an endermic penetration-testing weight of about 350g by electric hair clipper (hair clipper), the part of a certain is cut off, and it is kept with a freezer (-20 degrees C or less), and is the need -- by the way, it melted and used. After preparing the skin cut off so that a horny layer side might become upward in the middle of the diffusion cel of furan TSUTAIPU, 0.05M phosphate buffer solution (pH7.4) was put into the space of the bottom part, and the temperature of a diffusion cel was kept at 37 degrees C. The patches obtained in the example 1 were made to adhere to the skin, stirring a receptor solution (buffer solution) at a fixed rate (600rpm). The solution of a receptor part was extracted after the fixed passage of time, and buffer solution only with this extracted new amount was filled up. About extracted ****, the concentration of ketoprofen was measured using high pressure liquid chromatography (HPLC).

[The analysis conditions of high pressure liquid chromatography (HPLC)]

Column: C18microbondapak [MASACHUSETTS state 01757, the Milton whereabouts, and a WOTAZU chromatography (Waters Chromatography) company product]

mobile phase: -- 55:45 v/v methanol: -- the 0.02M phosphate buffer solution (pH4.0)

rate-of-flow: -- a part for 1ml/-- detector: -- 254nm wavelength [0060] of ultraviolet rays Skin penetration testing of ketoprofen was performed like the above about each patches by the various formulas shown in Table 1 including the application-with-gauze agent manufactured in the example 1. A result is shown in Table 2.

[0061]

[Table 1]

表 1 : 皮膚浸透促進試験に用いた貼付剤の種類

貼付 剤 番 号	メ ト リ ン 含 量 (%)	浸 透 促 進 剤 ^{※1} (%)	浸 透 促 進 剤 ^{※2} (%)	浸 透 促 進 剤 ^{※3} (%)	亜 鉛 華 (%)	ト コ フェ ー ル ア セ テ ー ト (%)
1	10				5	1
2	20				5	1
3	25				5	1
4	30				5	1
5	40				5	1
6	10	10			5	1
7	10	20			5	1
8	30	10			5	1
9	10		10		5	1
10	10			10	5	1
11	20		5		5	1
12	20			5	5	1
13	10				10	2
14	10		5		10	2
15	15			5	10	2

- (注) 1. 上記全ての成分の含量の単位は重量%である。
 2. 貼付剤番号1～12において、内容物の残りの成分は実施例1のアクリル樹脂(固体)であり、また、貼付剤番号13～15における残りの成分はゴム系樹脂(固体)である。
 3. ※1: プロピレングリコールモノラウレート
 ※2: ポリオキシエチレンラウリルエーテル(B.O.=3)
 ※3: グリセロールモノオレエート

[0062]

[Table 2]

表 2 : 表 1 の 貼付剤からケトプロフェン の 皮膚浸透率比較

貼付 剤 番 号	経皮浸透速度 ($\mu\text{m}/\text{cm}^2/\text{時間}$)	経過時間 (hrs.)	※1 経皮浸透 速度比率
1	1 5 . 5 (2.62)	2 . 1 9 (0.31)	1 . 0 0
2	2 0 . 7 (3.01)	1 . 9 6 (0.41)	1 . 3 4
3	2 4 . 5 (2.87)	1 . 9 3 (0.45)	1 . 5 8
4	3 1 . 7 (1.71)	1 . 4 7 (0.21)	2 . 0 5
5	3 4 . 6 (2.30)	1 . 3 8 (0.39)	2 . 2 3
6	2 6 . 8 (3.68)	1 . 9 5 (0.51)	1 . 7 3
7	3 5 . 7 (2.96)	2 . 0 1 (0.47)	2 . 3 0
8	4 5 . 3 (4.17)	1 . 5 8 (0.40)	2 . 9 2
9	3 4 . 2 (3.91)	1 . 9 4 (0.52)	2 . 2 1
1 0	3 6 . 2 (4.25)	2 . 0 9 (0.63)	2 . 3 4
1 1	3 3 . 2 (3.75)	1 . 6 8 (0.37)	2 . 1 4
1 2	3 5 . 2 (3.75)	1 . 9 6 (0.31)	2 . 2 6
1 3	2 0 . 5 (2.15)	2 . 5 3 (0.74)	1 . 3 2
1 4	3 4 . 4 (1.78)	1 . 5 7 (0.45)	2 . 2 2
1 5	3 5 . 1 (2.35)	1 . 6 4 (0.76)	2 . 2 6

- (注) 1. 括弧内の数字は標準偏差を意味する。
 2. 試験回数は全て4回以上である。
 3. ※1: ケトプロフェンの含量が10%で、浸透促進剤を用いなかった場合を基準にした比率である。

[0063] [Result] In order to make the percutaneous penetration of ketoprofen increase, rather than the time of increasing the content in the inside of the adhesive layer of ketoprofen, and manufacturing more than saturated concentration, the direction at the time of manufacturing using a percutaneous penetration accelerator promoted the percutaneous penetration of ketoprofen. When a percutaneous penetration accelerator was made to contain in an adhesive layer with a general technique, the adhesion property fell sharply and the osmosis accelerator of this invention demonstrated the promotion of osmosis which was excellent without a big change of an adhesion property compared with a percutaneous penetration facilitatory effect being halved.

[0064] They are the patches manufactured by the same approach as the case of the skin primary stimulation test example 1 2.5cm 2 After cutting in magnitude and removing a separator, it was made to adhere to a healthy adult examiner's front *****. After 24 hours passed after adhesion, patches were stripped off, and after 30 minutes passed after that, extent of a primary stimulus was observed in accordance with the following criteria. judgment figure Stimulus extent 0 with no stimulus -- 1 a few -- stimulative -- 2 remarkable -- stimulative (from red) --

3 Excessive -- Stimulative (from Red, Edema) --

4 **** -- Excessive -- Stimulative (from Red, Edema) --

Based on extent of the observed stimulus, it asked for reactivity by the following type.

The formula of the patches used for the reactivity (%) = [(number of reaction persons x judging figure) sum / (number of examiners x 4)] x 100 skin primary stimulation test was as in Table 3, and the test result was as

being shown in Table 4.

[0065]

[Table 3]

表 3. 一次刺激試験に用いた貼付剤の種類

貼付 剤 番号	フ ロ ン 含 量 (%)	実施例10 アクリル樹脂 (%)	浸透促 進剤 ^{※1} (%)	浸透促 進剤 ^{※2} (%)	ビザロール の 含 量 (%)
1	1 0	9 0			
2	1 0	8 0	1 0		
3	1 0	8 0		1 0	
4	1 0	7 9 . 5	1 0		0 . 5
5	1 0	7 9	1 0		1
6	1 0	7 8	1 0		2
7	1 0	7 5	1 0		5
8	2 0	5 8	2 0		2
9	1 0	7 8		1 0	2
1 0	2 0	6 9		1 0	1

(注) 1. ^{※1}: プロピレングリコールモノラウレート
^{※2}: ポリオキシエチレンラウリルエーテル
(E.O.=3)
2. 全ての含量の単位は重量%である。

[0066]

[Table 4]

表 4 : 皮膚一次刺激試験結果

貼付剤 番号	試験者 数	反応度 (%)	皮膚副作用頻度 (被験者数)
1	17	2.9	2 / 17
2	17	5.9	4 / 17
3	15	6.7	4 / 15
4	15	5.0	3 / 15
5	15	0.0	0 / 15
6	15	0.0	0 / 15
7	15	5.0	3 / 15
8	17	4.4	3 / 17
9	15	1.7	1 / 15
10	17	0.0	0 / 17

[0067] Although the mitigation effectiveness of a skin primary stimulus was not observed when [all] bisabolol was added so that clearly from the above-mentioned data, bisabolol is used as effective skin stimulus palliative by 1 - 2% of concentration. In addition, extent of a stimulus of general patches is less than 10%, and it became clear that these patches had safety to a skin stimulus.

[0068] The adhesion basis (3) prepared in the example of comparison 1 example 4 was applied to the release paper so that the thickness might be set to 80 micrometers, this was laminated with the polyethylene film, and the patches of a monolayer were manufactured.

[0069] After making it dissolve in addition by the concentration which exceeds saturation solubility there so that it may become the "binder 1" prepared in the example of comparison 2 example 4 with 20 % of the weight on solid content criteria about ketoprofen and adding 10 % of the weight of propylene glycol monooleate to this as penetration enhancer, add 0.5 % of the weight of tocopherols as an antioxidant, and it is made to dissolve, and 2 % of the weight of bisabolol was added as skin stimulus palliative, and it was made to dissolve. It applied to the release paper and it was made to dry this so that it may become 70 micrometers in thickness.

[0070] It examined by the same approach as endermic penetration testing of the endermic penetration-testing above by examples 4, 5, 6, and 7 and the examples 1 and 2 of a comparison. A result is shown in Table 5.

[0071]

[Table 5]

表 5 : ケトプロフェンの皮膚透過率比較

貼付剤	皮膚透過速度 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	経過時間 (hrs.)	相対透過 速度
実施例 4	17.7 (3.79)	2.78 (0.74)	1.97
" 5	15.6 (2.28)	3.14 (1.45)	1.73
" 6	27.4 (2.11)	1.75 (1.23)	3.04
" 7	18.8 (3.18)	2.20 (0.79)	2.09
" 8	26.5 (2.15)	1.86 (0.71)	1.71
" 10	21.4 (1.78)	1.27 (0.85)	1.38
比較例 1	9.0 (3.45)	3.05 (1.05)	1.00
" 2	22.4 (2.79)	1.67 (0.68)	2.49

(注) 括弧内の数字は標準偏差を意味する。

[0072] It examined by the same approach as the skin primary stimulation test of the primary stimulation test above by examples 4, 5, and 6 and the examples 1 and 2 of a comparison. A result is shown in Table 6.

[0073]

[Table 6]

表 6 : 皮膚一次刺激試験結果

貼付剤	試験者数	反応度	皮膚副作用頻度 (かゆみを含む)
実施例 4	13	5.8	2 / 13
" 5	13	5.8	3 / 13
" 6	13	3.8	2 / 13
" 7	13	0.0	0 / 13
" 8	13	0	0 / 13
" 10	13	3.8	2 / 13
比較例 1	13	3.8	2 / 13
" 2	13	1.9	1 / 13

[0074]

[Effect of the Invention] Since the drug effect in which there were very few stimuli to the skin, and showed drug effect quickly to the illness of the engine performance of emission on the skin which was excellent in the physiological active ingredient, and transition, therefore arthritis, etc., and drug effect was excellent in the minimum adhesion area to the skin is obtained, the patches for dermal administration mold drugs of this invention can reduce the displeasure resulting from adhesion on the skin. Moreover, according to these patches for dermal administration mold drugs, it can consider as the gradual release-sized patches which make a drug desirable concentration and are prescribed for the patient through the skin or membrane by being able to raise the solubility of the drug in an adhesion basis, being able to make a drug absorb effectively through the skin, and controlling the water content in an adhesion basis using a further multilayer lamination process.

[Translation done.]

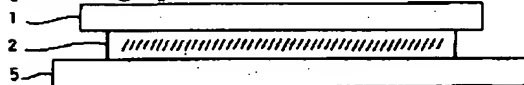
* NOTICES *

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

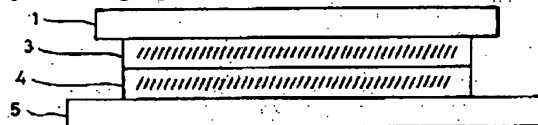
1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DRAWINGS

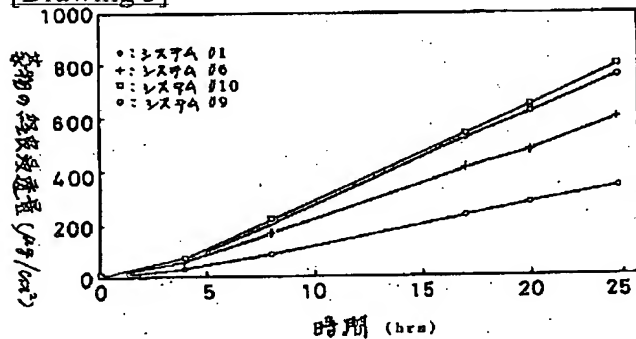
[Drawing 1]



[Drawing 2]



[Drawing 3]



[Translation done.]

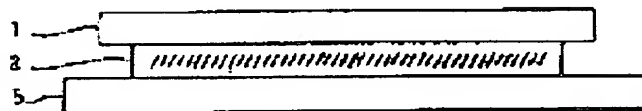
POULTICE FOR PERCUTANEOUSLY LOADING-TYPE MEDICINE

Patent number: JP6205839
Publication date: 1994-07-26
Inventor: KIN SEICHIYUU; RI SUKESHIGE; YASU SHIYOUGEN;
KAN SOUKUN
Applicant: PACIFIC CHEM CO
Classification:
- international: A61M37/00
- european:
Application number: JP19920350215 19921204
Priority number(s): JP19920350215 19921204

[Report a data error here](#)

Abstract of JP6205839

PURPOSE: To reduce irritation to the skin by preparing an adhesive piled up on a supportive body with a specific percutaneous permeation promoting agent, adhesive resin and medicine or precursor medicine with its solubility variable in proportion to the water content in the adhesive layer. **CONSTITUTION:** The adhesive for percutaneously administering medicine is to use multilayer film, nonwoven cloth, woven cloth and the like as a supportive body 1, on which is laid a pressure sensitive adhesive 2 that is further covered with a release film 5. In this case, the pressure sensitive adhesive 2 is formed with more than one kind of a percutaneous permeation promoting agent 0.1-40 wt.% selected from a group consisting of aliphatic ester, polyoxyethylene derivative, glycerin aliphatic ether, propylene glycol fatty acid ester and the like, more than one kind of adhesive resin selected from a group consisting of silicone polymer, natural or synthetic rubber and acrylic resin and 0.1-50% medicine or precursor medicine with its solubility variable in proportion to the water content in the adhesive layer.



Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-205839

(43)公開日 平成6年(1994)7月26日

(51)Int.Cl.⁵

A61M 37/00

識別記号

庁内整理番号

9052-4C

F I

技術表示箇所

審査請求 有 請求項の数16 FD (全 15 頁)

(21)出願番号 特願平4-350215

(22)出願日 平成4年(1992)12月4日

(71)出願人 591135303

株式会社太平洋

大韓民国ソウル特別市竜山区漢江路2街
181番地

(72)発明者 金正鶴

大韓民国京畿道安養市虎溪洞935、江南ア
パートA棟304号

(72)発明者 李佑榮

大韓民国京畿道安養市安養五洞東徳アパー
トジャ棟404号

(74)代理人 弁理士 成頤 勝夫 (外2名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 経皮投与型薬物用貼付剤

(57)【要約】 (修正有)

【目的】 経皮投与に有用で適切な機能を発揮する経皮
投与システムを提供する。

【構成】 支持体の片面表面上に塗布されている感圧性
粘着層としての粘着剤と、単層あるいは多層の積層物の
形での粘着層と、この粘着層の上に形成されている離型
フィルムと、及び、上記粘着剤が脂肪酸エステル、ポリ
オキシエチレン誘導体、グリセリン脂肪酸エーテル、ブ
ロピレングリコール脂肪酸エステル及びピロリドン誘導
体からなる群から選択された1種以上の経皮浸透促進剤
0.1~40重量%と、シリコン重合体、天然若しくは
は合成ゴム類及びアクリル系樹脂からなる群から選ばれ
た1種以上の粘着樹脂と、粘着層中の含水率が変化する
に伴ってそれ自体の溶解度が変化する薬物若しくは前駆
薬物0.1~50%とで構成されている。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 経皮投与型薬物貼付剤において、支持体の片面表面上に塗布されている感圧性粘着層としての粘着剤と、単層あるいは多層の積層物の形での粘着層と、この粘着層の上に形成されている離型フィルムと、及び、上記粘着剤が脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン誘導体、グリセリン脂肪酸エーテル、アロピレングリコール脂肪酸エステル及びピロリドン誘導体からなる群から選択された1種以上の経皮浸透促進剤0.1～40重量%と、シリコーン重合体、天然若しくは合成ゴム類及びアクリル系樹脂からなる群から選ばれた1種以上の粘着樹脂と、粘着層中の含水率が変化するに伴ってそれ自体の溶解度が変化する薬物若しくは前駆薬物0.1～50%とで構成されており、さらに粘着性賦与剤、可塑剤、充填剤、皮膚刺激緩和剤及び酸化防止剤からなる群より選択された1種以上の添加物を含有することを特徴とする経皮投与型薬物貼付剤。

【請求項2】 アクリル系樹脂が炭素数4～18のアルキル基を有する(メタ)アクリル酸アルキルエステルの重合体又は炭素数4～18のアルキル基を有する(メタ)アクリル酸アルキルエステルとビニルアセテートのような他の官能性モノマーとの共重合体であることを特徴とする請求項1記載の経皮投与型薬物貼付剤。

【請求項3】 (メタ)アクリル酸アルキルエステル重合体が50重量%以上含有されることを特徴とする請求項2記載の経皮投与型薬物貼付剤。

【請求項4】 合成ゴム系樹脂が、スチレン-ブタジエン-スチレン、スチレン-イソプレン-スチレン、スチレン-エチレン/アロピレン-スチレン、スチレン-エチレン/ブチレン-スチレンブロック共重合体を主な基材とし、粘着補助剤、粘着賦与剤、無機充填剤、軟化剤及び、酸化防止剤からなる群から選ばれた1種以上の添加物を含有することを特徴とする請求項1記載の経皮投与型薬物貼付剤。

【請求項5】 粘着剤の含水率が、共重合反応におけるモノマー中の親水性基を有するモノマーの配合率を調節することにより制御されていることを特徴とする請求項1記載の経皮投与型薬物貼付剤。

【請求項6】 粘着剤が、高吸水性高分子、吸水性無機物又は多価アルコールからなる群から選択された1種以上の化合物0.01～40重量%の割合で含有することを特徴とする請求項1～5のいずれかに記載の経皮投与型薬物貼付剤。

【請求項7】 粘着性賦与剤が、ロジン系樹脂、ポリテレペン系樹脂、石油系樹脂又はオレフィン系樹脂であることを特徴とする請求項1記載の経皮投与型薬物貼付剤。

【請求項8】 皮膚刺激緩和剤が、ビサボロール、カモミレオイル、アラントイン、グリセリン及びパンテオールからなる群から選択された1種以上の化合物からな



り、かつ0.01～10重量%の割合で存在することを特徴とする請求項1記載の経皮投与型薬物貼付剤。

【請求項9】 薬物が、解熱鎮痛剤、ステロイド系抗炎症剤、血管拡張剤、高血圧及び不整脈治療剤、血圧降下剤、鎮咳去痰剤、抗腫瘍剤、局所麻酔剤、ホルモン剤、抗喘息及び抗鼻アレルギー剤、抗ヒスタミン剤、抗凝血剤、鎮痙剤、脳循環又は代謝改善剤、抗憂うつ剤、抗不安剤、血糖降下剤、抗潰瘍剤、及び、これらの前駆薬物からなる群から選ばれたものであることを特徴とする請求項1記載の経皮投与型薬物貼付剤。

【請求項10】 非ステロイド系消炎鎮痛剤が、薬物として1～40重量%の割合で含有されていることを特徴とする請求項1記載の経皮投与型薬物貼付剤。

【請求項11】 非ステロイド系消炎鎮痛剤が、ケトプロフェン、ジクロベナクナトリウム、インドメタシン、フルオロビプロフェン、又はピロキシカムであることを特徴とする請求項10記載の経皮投与型薬物貼付剤。

【請求項12】 脂肪酸エステルが、メチルラウレート又はイソプロピルミリステートであることを特徴とする請求項1記載の経皮投与型薬物貼付剤。

【請求項13】 ポリオキシエチレン誘導体が、オレイル又はラウリル基にリンクした2～20モルのポリオキシエチレン基を含むポリオキシエチレンエーテルあるいはポリオキシエチレンエステルであることを特徴とする請求項1記載の経皮投与型薬物貼付剤。

【請求項14】 グリセリン脂肪酸エーテルは脂肪酸が、ラウリル酸又はオレイン酸であることを特徴とする請求項1記載の経皮投与型薬物貼付剤。

【請求項15】 アロピレングリコール脂肪酸エステルの脂肪酸が、ラウリル酸又はオレイン酸であることを特徴とする請求項1記載の経皮投与型薬物貼付剤。

【請求項16】 粘着剤が、粘着特性を改善するための有機高分子及び無機物質として、セルロース、ポリエチレン、ナイロン6、ナイロン12、ポリエチレンテレフタレート、亜鉛華、酸化カルシウム、シリカ、カオリン、タルク及びチタニウムジオキシドからなる群から選ばれた1種以上を0.1～30重量%の割合で含有することを特徴とする請求項1記載の経皮投与型薬物貼付剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、皮膚又は粘膜を通じて一定量の薬物(生理的活性物質)を連続的に伝達する徐放的貼付剤に関するものである。特に、本発明は、皮膚に適用の際、皮膚と接している粘着層中に薬物を最大に溶解させ、必要量の薬物を経皮的に伝達し、薬物の経皮浸透を促進する薬物貼付剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 全身あるいは局部より薬効を得るために、経皮投与製剤である貼付剤を利用して薬物(生理的

活性物質)を皮膚を通じて吸収させることが行われている。このような経皮投与法は従来の経口投与法に比べて多くの利点を有している。例えば薬物の経口投与の方法においては、腸より吸収された薬物はそれが望ましい位置において薬効を呈する前にまず肝臓において代謝を受け、その多くの量が分解されてしまう。しかしながら、経皮投与法においては、吸収された薬物は、体内循環の際に最初に肝臓を通過することがないので、肝臓において代謝によりその薬効が重大なほどに減少することはない。特に非ステロイド系抗炎症剤の場合、経口投与の際に胃腸障害を起こし易いが、これを経皮投与することにより胃腸障害の発生を減らすことができるという利点がある。

【0003】このような利点を考えて、最近においては、薬物を皮膚を通して伝達し、経口投与の際に表れる初回通過効果(first-pass effect)や胃腸障害を克服し、より優れた効果性と安定性を増加させる経皮的薬物伝達系(Transdermal drug delivery system)に関する研究が増加され、ニトログリセリンやスコポラミン当の市販品が製造された。このような伝達系は、持続的であり、一定の形態の薬物放出特性を有する固有の利点を提供し、経口投与の際に生じる迅速な代謝の問題点を解消する。更に、多くの量を経口投与する時と同一の治療学的効果を有しながら、患者に対しては患者の意思指示順応度(Compliance)が向上し、患者の疾病治療に対する便宜性が大いに増加されるようになる。

【0004】しかしながら、このような経皮的薬物伝達系の欠点は種々の薬剤に適用することが難しいという点である。なぜなら、身体表面をなす皮膚は、外部の病原体あるいは毒性物質の体内流入を抑制する障壁として作用し、薬物の透過性が制限的にならざるを得ない。それで、より多くの薬物に対する経皮伝達の有用性を拡大し、生体の皮膚及び膜による障壁を除去するための多くの努力が試みられてきた。

【0005】皮膚に対してできる限り少ない面積を有するシステムを利用しようとする多くの研究は、前述の障壁層に/及び障壁層を通じての薬物の拡散を促進させることに集中していた。特に、皮膚障壁そのものに対する経皮浸透力を増加することに努力が傾けられてきた。これまで報告された研究によると、上述した努力の結果として多少の成果が上げられてはいるが、頻繁にあるいは大量に使用する場合、使用部位の組織に対する損傷及び刺激等が生じ、より望ましくない場合は全身性副作用が誘発されることがある。非ステロイド系消炎鎮痛剤が消炎性と鎮痛剤が優れているのは公知の事実である。

【0006】しかしながら、一般的にすべての非ステロイド系消炎鎮痛剤は胃腸障害を含む各種の副作用を生じる。従って、非ステロイド系消炎鎮痛剤を種々の投与経路により投薬するための多くの試みが続けられてきたし、また、薬物の吸収性を高めるための経皮浸透促進剤

を含む貼付剤も数多く確立されてきた。浸透促進剤としては、一般的に、サリチル酸、尿素、ジメチルスルホキシド、プロピレングリコール、グリセリン、アゾン(az on)等多数の化合物が利用されている。しかしながら、多くの場合においては、薬物の経皮吸収性を上で必要とする量のレベルにまで引き上げることはできない。

【0007】経皮的薬物伝達用促進剤として作用するものとして報告された物質としては、ジメチルスルホキシド(米国特許第3,551,554号)、エタノール(米国特許第4,615,699号、第4,698,062号及び第4,262,539号)、シクロ尿素(米国特許第4,667,131号)及び置換されたアザシクロアルカン-2-オン(米国特許第3,989,816号、第4,316,893号及び第4,405,616号)が挙げられる。

【0008】米国特許第4,557,934号及び同第4,537,776号にはエタノール、特定のグリコール、ピロリドン、1-(2-ヒドロキシエチル)-アザシクロペンタン-2-オン及び1~35%の1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン(アゾン)を含有する非ステロイド系消炎鎮痛化合物、抗ウイルス系及びその他の薬物の局所用組成物が記載されている。

【0009】また、脂肪酸の1種であるオレイン酸を有用な浸透促進剤として使用する方法が開発されている(参照:Cooper, E. R., J. Pharm. Sci. Vol.73, No. 8, 1153-1156 (1984))。クーバー(Cooper)はプロピレングリコールという溶媒の存在下においてオレイン酸を種々の濃度で利用し活性成分であるサルチル酸の経皮浸透を促進させる方法を開示しており、また、オレイン酸と他の多価アルコールと共に併用する方法を開示している。クーバーは、彼の方法が非極性分子の経皮的浸透を促進するのに役立っており、脂肪酸の鎖長に依存して異なった効果がみられることを指摘している。更にクーバーは、界面活性剤によって極性分子の経皮的浸透力が促進され、相当効果があることを指摘している。しかしながら、このような界面活性剤は、一般的に、非極性分子の経皮的浸透を促進させないと報告されている。それ故、クーバーの方法は、製剤中に少量の脂肪酸、多価アルコール、又はアルコールを添加することにより非極性分子の経皮的浸透が促進されることを教えている。

【0010】一方、パーテル(Patel)らのJ. Soc. Cosmetic Chem. 第36号、第303~311頁(1985年)には、従来の経皮伝達系の調剤において溶媒として広く用いられている多価アルコールの1種であるプロピレングリコールが、その濃度が10%を越える場合、皮膚の過敏や感作を引き起こすということが記載されている。即ち、経皮浸透促進剤として活用できる物質は第一に皮膚に対する副作用がないか若しくは少なくともなければならぬし、経皮投与システムに適合する物質でなければならない。

【0011】更に、貼付剤の使用に関する米国特許第4,490,206号には、粘着層内に均一に分散された生理的活性成分からなる異なる形態の経皮投与システムの使用が開示されている。このようなシステムによれば、生理的活性成分は皮膚に付着する感圧性粘着層内に分散される。それから、薬物が粘着層より皮膚を通じて拡散し、患者の所望の部位に伝達される。経皮投与システムの他の多くの形態も公知であり、これらは、すべて異なる形態の全ては、生理的活性成分が経皮的に投与される系に応じてそれ自体のメリットとデメリットとを有している。

【0012】米国特許第4,738,670号には、消炎鎮痛剤をポリイソブチレン粘着層に混入し、トリグリセライド等の担体(Carrier)を混入した医療用アプスターが開示されている。しかしながら、この米国特許の方法は主としてアプスターの支持体について論じているものであり、用いられた担体が経皮浸透促進剤としての役割を有しているかどうかという点については述べていない。

【0013】なお、薬物の吸収性を調節することによって、短時間で大量の薬物を吸収することにより生じる副作用を減少させることは可能である。また、薬物の投与回数を減らすことにより、長時間に亘って一定の血中濃度を維持することも可能である。しかしながら、貼付剤を利用して薬物を投与しても、該当する薬物が皮膚を透過し難くて、薬物の生体利用率が低下する場合が多い。この問題を解決するために、必要量の薬物の経皮吸収を確実にするレベルにまで貼付剤における薬物の絶対量を高める試みがなされている。例えば特開昭60-185,713号、米国特許第4,031,894号等においては、貼付剤、軟膏剤、クリーム剤等の基剤中に薬物をその飽和濃度を越えるレベルで溶解させ、また、この薬物を再結晶微粒子状態で分散させた経皮吸収製剤が開示されている。このタイプの貼付剤が皮膚表面に適用されると、基剤中に溶解した薬物は、経皮的に吸収され、それから基剤中に微粒子状に存在する薬物が次第に溶解し、この溶解した薬物が補充される。このために、当該薬物の飽和溶解度以下のレベルで相当する薬物を含む従来の製剤に比べて、皮膚を通してより多くの量の薬物を投与することが可能であると思われる。しかしながら、実際には細かい粒子状で存在する薬物は基剤中に再溶解し難く、薬物が皮膚を通過して吸収される割合もあまり高くない。

【0014】さらに他の方法として、汗を密封することにより薬物の経皮吸収を促進させる方法も試みられている。例えば、特公昭60-51,478号、特開昭62-153,215号等においては、貼付剤の上層のフィルムとして実質的に水不透過性のフィルムを選ぶことにより、活性成分の経皮的吸収を促進させる方法が開示されている。しかしながら、このような方法は、汗と分泌

物による刺激が現れ、汗によって皮膚から貼付剤が剥がれる等の欠点がある。また、このような欠点を解決するために、特公昭53-33,984号、特開昭56-20,514号及び特開昭56-51,412号は、不織布が吸収性ウレタンのような透湿性の優れた支持体を利用することを提案している。しかしながら、このような試みも窮極的には皮膚を通して必要量の薬物を投与することはできない。

【0015】皮膚刺激を減少させ、付着感を向上させるために、ゼラチン、ポリビニルアルコール、デキストリン、アラビアガム、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルギン酸ソーダ、ポリアクリル酸ソーダ、等のような水溶性基剤を利用する方法も提案されている。例えば、特開昭58-167,510号や特開昭64-16,718号は、不織布に薬物及び浸透促進剤を含有する水溶性基剤を塗布して製剤化したものを開示している。しかしながら、このような製剤は、皮膚付着力が非常に低く、単独ではこの貼付剤を皮膚に適用することができず、密着布と一緒に用いなければならないほか、皮膚を通して薬物を投与する効果が充分でない。

【0016】

【発明が解決しようとする課題】本発明の主な目的は、経皮投与に有用で適切な機能を発揮する経皮投与システムを提供するものである。本発明の主な目的は、以下の本発明の詳細な目的を達成することで成し遂げられる。本発明の目的は、第1に、経皮システムに適した感圧性粘着剤を用い、有用なる経皮浸透促進剤と皮膚刺激抑制剤とを含有せしめることにより、(a)消炎鎮痛剤及びその他の薬物を効果的に投与することができるテープの形態であり、(b)皮膚に対する刺激が非常に少なく、(c)生理的活性成分の優れた皮膚への放出及び拡移の性能の故に、関節炎等の病気に対して迅速に薬効を示し、(d)薬効が皮膚への最小の付着面積において優れた薬効が得られることから、皮膚への付着に起因する不快感を低減させることができる、経皮投与型薬物用貼付剤を提供することにある。

【0017】第2に、皮膚を通して効果的に薬物を吸収させるために、接着基剤内における薬物の溶解度を高め、粘着特性及び皮膚刺激を減らす方法中の一つとして、薬物の溶解度パラメーターと類似なアクリル系粘着剤及びゴム系粘着剤を選んで基剤よりの薬物の濃度を最大にした貼付剤を提供することにある。第3に、多層のラミネーション法を利用して粘着基剤中の含水率を制御して、より効果的な方法により薬物を望ましい濃度にして皮膚あるいは粘膜を通じて伝達する徐放化貼付剤を提供することにある。

【0018】

【課題を解決するための手段】以下、本発明の技術的構成を詳細に説明すると次の通りである。貼布による薬物



の経皮吸収は、基剤中と生体部との間における薬物の濃度差に起因して行われており、実際には、薬物は、次のような段階をふんで角質層を透過して吸収されている。

(1) 基剤中での拡散、(2) 基剤より角質表面への分解、(3) 角質層中での拡散、(4) 角質層より下部表皮組織への分解、(5) 生きている表皮、真皮層での拡散、及び、(6) 真皮中での血管への移行。

【0019】このように薬物の経皮吸収課程は、拡散課程と分解課程に分けて考察されているが、実際には組織との結合及び代謝反応が拡散と同時に進行する。そして、この拡散現象は、薬物の濃度勾配と移動速度との関係を表すFickの第1法則、及び、ある位置においての薬物濃度の時間変化に対して述べたFickの第2法則により説明され、また、計算される。

$J/A = -D \cdot C/X$ Fickの第1法則

$C/t = D^2 \cdot C/X^2$ Fickの第2法則

(ここで、A：面積、C：薬物の濃度、D：拡散係数、J：投与速度、t：時間、X：位置である。)

【0020】薬物の皮膚透過性は、多くの場合に、正常状態において透過速度により決定される。なお、正常状態においての薬物の透過速度 $J = ACvKDL$ (ここで、Cv：基剤中薬物の濃度、K：皮膚/基剤間の薬物分配係数、L：有効皮膚厚である) であり、透過係数 (Kp) は式 $Kp = KD/L$ (但し、K、D、Lは前記と同じ) で表される。上記において示されたように、多くの量の薬物を皮膚に透過させるためには、基剤中の薬物の濃度を高めることが有利であるが、現在用いられている方法には限界がある。

【0021】本発明においては、粘着基剤中での溶解度を高め、同時に粘着特性及び皮膚刺激を減らす方法の一つとして、先ず薬物の溶解度パラメーターと類似する粘着剤を選定し製造して、基剤中における薬物の濃度を最大にする。このような目的に最も適当な粘着剤としては、アクリル系粘着剤が挙げられる。アクリル系粘着剤の場合、重合するモノマーの配合比を調節することが容易なので、粘着基剤中の含水能や薬物との溶解度を調節できるという利点がある。しかしながら、このような貼付剤を皮膚に適用すると、皮膚における水分の発散により、粘着基剤において最初に調節した時よりも多くの水分が存在することになり、粘着基剤中での溶解度パラメーターが変化して薬物の飽和溶解度が変化し、実際の溶解度とは相当な差を示すようになり、同時に粘着剤の皮膚への薬物伝達量及び粘着特性においても相当の低下がみられる。

【0022】このような問題を解決するために、本発明においては、多層のラミネーション法を採用した。図1及び図2において、支持体(1)としては、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレート等の多層フィルムあるいはラミネートフィルム、若しくは不織布、綿布が用いられ、必要に応じて不織布又は綿布は



水分透過力を有しないプラスチックフィルムと積層して用いられる。粘着剤としては、図1における粘着基剤

(2)の又は図2における粘着基剤(3、4)の粘着層を構成でき、また、第2図の粘着基剤(3)及び粘着基剤(4)の多層を形成できるラミネート粘着剤が用いられる。図2の粘着基剤(3)は、下層より含水率の高い粘着剤組成物を積層し、必要に応じて薬物を飽和量以上に配合し、皮膚浸透促進等の添加物を共に配合する。そして、図2の粘着基剤(4)は上層より含水率が低く、薬物に対する溶解度が大きい粘着剤を用い、上層である粘着基剤(3)と同じく薬物は飽和量以上に配合して皮膚浸透剤及びその他の添加剤と共に配合される。なお、複数の粘着基剤(2)を粘着基剤(3)と粘着基剤

(4)の積層と同じく、多層に適切に積層することによって皮膚あるいは粘膜を通じ、一定量の薬物を連続的に適宜経皮吸収させることができるものであり、この際、粘着基剤(2)は図2の粘着基剤(3、4)と同じ機能を遂行し得るように多層的に形成し得るものである。

【0023】図1及び図2の離型フィルム(5)は、離型紙及びシリコンあるいはフルオロ系離型剤が配合された離型フィルムにより形成されている。これについて詳述すれば、先ず、皮膚により多くの量の薬物を投与しようとする場合、皮膚よりの発散によって薬物の溶解度及び粘着特性の低下を防止するために、皮膚と接着している最下層には含水能の低い粘着基剤を導入して上部になるほど含水能の大きい粘着剤を導入する。従って、皮膚に貼布剤が適用された際に、皮膚表面より水分が発散するにつれて、この水分は粘着層を通じて上部層に伝達されるようになり、下部の皮膚と接する接着層には一定量(少量)の水分のみが存在することになるので、全体の薬物の飽和濃度と粘着層の物性はそのままの状態に維持されるようになり、汗あるいは分泌物の蓄積による皮膚副作用も低減させることができる。これによって、皮膚を通しての薬物の投与が効果的に達成されるものである。もし、支持体が不織布、綿布あるいはその他の通気性プラスチックフィルムである場合、これをラミネートするか、又はそのまま用いて透湿性を調節することにより、その効率を極大化することができる。特に、このような製剤は多量の薬物を調節するための製剤より好ましい結果を得ることができる。

【0024】これとは異なり、適用した直後に皮膚を通して多量の薬物を投与することによりバースト効果(burst effect)を得たい場合には、粘着層として望ましい限度の含水能を有する粘着基剤を選び、そこに薬物を飽和させる。このような調剤を皮膚に適用すると、薬物の濃度が高いので適用直後には皮膚を通して多量の薬物が投与される。しかしながら、粘着層が皮膚の水分を吸収するにつれて、薬物の溶解度が徐々に減少し、これによって皮膚からの薬物の伝達は減少することになる。その後、水分の吸収が正常状態に到達すると、一定量の薬物



のみが皮膚を通して適切に伝達されるようになり、薬物の放出が制御される。この際に、粘着基剤の積層数は通常は1~10であり、好ましくは1~5である。更に、各層の厚さは通常は5~150 μ m、好適には10~100 μ mである。また、全体の粘着基剤の厚さは通常は30~200 μ m、好適には50~500 μ mである。

【0025】粘着基剤としては、シリコン重合体、天然又は合成ゴム類、アクリル系樹脂等の粘着性樹脂が用いられ、また、粘着賦与剤としては、ロジン系樹脂、ポリテレペン樹脂、石油系樹脂、テレペンフェノール樹脂等が用いられ、そして、可塑剤、充填剤、酸化防止剤等が任意に添加される。特にアクリル系樹脂としては、炭素数4~18のアルキル基を有する(メタ)アクリル酸アルキルエステルの重合体及び/又は炭素数4~18のアルキル基を有する(メタ)アクリル酸アルキルエステルとビニルアセテートのような異なる官能性モノマーとの共重合体である粘着性樹脂が用いられる。上記(メタ)アクリル酸共重合体としては、例えば、ブチルアクリレート、イソブチルアクリレート、ヘキシルアクリレート、オクチルアクリレート、2-エチルヘキシルアクリレート、オクチルアクリレート、デシルアクリレート、イソデシルアクリレート、ラウリルアクリレート、ステアリルアクリレート、メチルメタクリレート、エチルメタクリレート、ブチルメタクリレート、イソブチルメタクリレート、2-エチルヘキシルメタクリレート、イソオクチルメタクリレート、デシルメタクリレート等があり、そして、上記官能性モノマーとしては、水酸基を有するモノマー、カルボキシル基を有するモノマー、アミド基を有するモノマー、アミノ基を有するモノマー等が挙げられる。ここで水酸基を有するモノマーとしては2-ヒドロキシエチル(メタ)アクリレート、ヒドロキシプロピル(メタ)アクリレート等のヒドロキシアルキル(メタ)アクリレートがあり、また、カルボキシル基を有するモノマーとしては、アクリル酸、メタクリル酸等の α - β 不飽和カルボキシル酸や、マレイン酸ブチル等のマレイン酸モノアルキルエステルや、マレイン酸、フマリン酸、クロトン酸等があり、無水マレイン酸もマレイン酸と同じ形の(共)重合体を形成する。また、アミド基を有するモノマーとしては、アクリルアミド、ジメチルアクリルアミド、ジエチルアクリルアミド等のアルキル(メタ)アクリルアミドや、ブトキシメチルアクリルアミド、エトキシメチルアクリルアミド等のアルキルエチルメチロール(メタ)アクリルアミドや、ダイアセトンアクリルアミド、ビニルピロリドン、ジメチルアミノアクリレート等がある。

【0026】上記以外の共重合体モノマーとして、例えば、酢酸ビニル、スチレン、 α -メチルスチレン、塩化ビニル、アクリロニトリル、エチレン、プロピレン、ブタジエン等があり、これらとの共重合体もよい特性を呈する。粘着剤中には(メタ)アクリル酸アルキルエステ

ルが(共)重合成分として50重量%以上含有されていることが好ましい。

【0027】含水能を減少あるいは増大させるための方法としては、アクリル樹脂の場合には、親水性の大なるモノマー、カルボキシル基を有するモノマー、アミド基を有するモノマー及びアミノ基を有するモノマー等を共重合させることにより含水能を調節でき、また、ゴム及びシリコン系樹脂の場合には、粘着賦与剤及び添加剤を配合することにより含水能を調節できる。更に、異なる方法としては高吸水性樹脂、多価アルコール類及び吸水性無機物を利用して吸水能を調節し得る。高吸水性高分子の例としては、ムコ多糖類としてヒアルロン酸コントロイチンスルフェイト、サマチンスルフェイト等があり、キチン(chitin)、キチン誘導体、デンブアン、カルボキシセルロースのような分子中に多数の親水基を有する高吸水性高分子とポリアクリル酸系、ポリオキシエチレン系、ポリビニルアルコール系、ポリアクリロニトリル系の単独又は共重合体の半合成及び合成高吸水性樹脂が挙げられる。吸水性無機物としては、吸水性シリカ、ゼオライト、吸水性セラミク等があり、また、多価アルコールとしては、プロピレングリコール、グリセリン、ソルビトール、等が利用できる。この際に、高吸水性高分子、吸水性無機物及び多価アルコールのような吸水性物質は、粘着基剤中に0.1~40重量%、好適には1~20重量%の範囲で含有させることができる。

【0028】ゴム系粘着剤としては、天然ゴム、ポリイソブレン、ポリイソブチレン、スチレン-ブタジエン-スチレン共重合体、スチレン-イソブレン-スチレン共重合体、スチレン-エチレン/プロピレン-スチレン共重合体、スチレン-エチレン/ブチレン-スチレン共重合体、ポリビニルエーテル、ポリウレタン、ポリブタジエン、スチレン-ブタジエン共重合体、スチレン-イソブレン共重合体、スチレン-イソブレン-ブチレンブロック共重合体等が利用でき、また、シリコン樹脂系粘着剤としては、ポリオルガノシロキサン等のシリコンゴムが利用される。

【0029】上記粘着剤の中には、必要に応じて各種の配合剤、例えばロジン系樹脂、ポリテレペン系樹脂、クマロン-インデン系樹脂、石油系樹脂、テレペンフェノール系樹脂等の粘着性賦与剤や、液状ポリブテン樹脂、石油系樹脂、テレペンフェノール系樹脂等の粘着性補助剤や、液状ポリブテン、鉱油、ラノリン、液状ポリイソブレン、液状ポリアクリレート、等の可塑剤や、充填剤、酸化防止剤が添加される。

【0030】本発明は一定の感圧性粘着層に生理的活性成分が分散されるか、若しくは溶解されている経皮投与システム形態の薬学的製剤を提供する。感圧性粘着層は、一定の経皮浸透促進剤が含有されていることにより特徴づけられ、そして、この経皮浸透促進剤が感圧性粘着層の本来の粘着力を減じることがないことにより特徴



11

づけられている。より改善された粘着特性を得るために、更に他の添加物を配合することもできる。

【0031】薬物の皮膚吸収力を増進させるために、経皮浸透促進剤として用いる物質としては、ドデシルスルホキシド、モノ又はジメチルアセテート、N-ヒドロキシエチルラクチド、高級脂肪酸エステル、サリチル酸、ソルビトール、尿素、グリセリン、スクアレン、スクアラン、アセチル化ラノリン、セチル라우レート、オリーブ油、ヒマシ油、ラウリル酸、オレイン酸、ラウリルアルコール、オレイルアルコール、エトキシステアリアルアルコール、流動パラフィン、ワセリン、カンファ、グリセリン脂肪酸エステル、脂肪酸モノ（又はジ）エタノールアミド、エチレングリコールモノエチレンエーテル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルエステル、ポリオキシプロピレンアルキルエーテル、プロピレングリコールモノ（ジ）アルキルエステル、プロピレングリコールモノラウレート、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ピロリドン誘導体等がある。

【0032】すなわち、本発明者らは、ポリオキシエチレン誘導体やピロリドン誘導体等の経皮浸透促進剤を使用することによって、薬物の経皮浸透率を著しく増加させることができることを明らかにした。また、浸透促進剤を用いることによって経皮浸透効率を高めることは、ケトプロフェンのような非ステロイド系消炎鎮痛剤に関して特に効果を発揮することを明らかにした。本発明の1つの側面は、担体全量を基準にして1〜39重量%の割合で経皮浸透促進剤として脂肪酸エステル（例えば、メチルラウレート、イソプロピルミリスレート）、ポリオキシエチレン誘導体、グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸誘導体、ピロリドン誘導体等からなる群から選ばれた1種以上の化合物を含む担体及び生理的活性成分を含有する経皮投与薬剤組成物が提供されることである。

【0033】経皮浸透促進剤として有用な化合物になるためには、種々の要求条件を備えなければならないが、その中で重要な要求項目は次の通りである。第1に、皮膚に用いるに際して一切の刺激や感作を生じない、皮膚学的に許容される化合物でなければならない。第2に、このような化合物は経皮投与システム内の担体や活性成分とよく混和されなければならない。もし、混和しなければ、相分離が起こるかあるいは活性成分の生理的活性を破壊又は阻止する反応が生じる。第3に、この化合物は、そのもの自体として薬理的活性がないか又は予測可能でなければならない。また、生理的活性成分である薬物の経皮浸透を促進する上で相当な影響を及ぼすものでなければならない。そして、好ましくは米国FDA（Food and Drug Administration）により承認されているものである。

【0034】本発明者らは、上記の目的に見合う経皮浸

12

透促進剤として1つ以上の有用な化合物を見出すために多数の化合物を調べた。このような化合物中の代表的なものはプロピレングリコールモノラウレートである。本発明者らにより調査された他の化合物はポリオキシエチレンラウリルエーテルである。本発明者らは、更に皮膚一次刺激緩和剤として、ビスボロール（bisabolol）、カモミレオイル、アラントイン、ジバンテノール中で α -ビスボロールが最も有用な物質であることを見出した。

【0035】本発明による薬物貼付剤組成物において用いられる生理活性成分の安定かつ有効な量は、経皮投与方式により有効化合物の治療的に有用な血中濃度及び（又は）局所濃度を提供する量を意味する。これらの浸透促進剤の配合量は0.1〜40重量%、好適には1〜20重量%である。更に、薬物浸透促進剤及び他の添加物の酸化防止剤としてトコフェロール、トコフェロールアセテート、BHA、BHT等を使用することができ、そして、防腐剤としては、エチルパラベン、メチルパラベン、ブチルパラベン等の使用が可能である。

【0036】このようなテープ剤やパッチ剤の基剤（粘着剤）は、その粘着剤が常温で皮膚表面に長時間付着されて粘着力を維持し得るものであれば特別に限定されない。例えば、ゴム系やシリコン樹脂等の粘着剤が用いられ、通常はアクリル系及びゴム系樹脂が用いられる。

【0037】この際、基剤中に配合される薬物は、経皮投与において皮膚を透過し、基剤中の含水率の変化に伴い、溶解度が変化するものであればいずれも可能であり、特別に限られるものではない。非ステロイド系薬物としては、サリチル酸メチル、サリチル酸、イブプロフェン、ケトプロフェン、フロロビプロフェン、インドメタシン、ジクロフェナクナトリウム、フロフェナム酸、ナフロキセン、メフェナム酸、フェノプロフェン、フェンクロフェナク、ピロキシカム、及びこれらの前駆薬物中より選ばれた薬物学的に有効な化合物がその安全かつ有効な量の範囲内で用いられる。

【0038】その他の薬物としては、解熱消炎鎮痛剤、ステロイド系抗炎症剤、血管拡張剤、高血圧及び不整脈治療剤、血圧降下剤、鎮咳去痰剤、抗腫瘍剤、ホルモン剤、抗喘息及び抗鼻アレルギー剤、抗ヒスタミン剤、抗凝固剤、脳循環又は代謝改善剤、抗憂うつ剤、抗不安剤、血糖降下剤、抗リウマチ及び抗関節炎剤等が挙げられる。

【0039】テープ剤、パッチ剤の支持体としては、一般的に貼布に利用される支持体が利用される。このような支持体素材としては、酢酸セルロース、エチルセルロース、ポリエチレンテレフタレート、可塑性酢酸ビニル塩化ビニル共重合体、ナイロン、エチレン酢酸ビニル共重合体、可塑性ポリビニル塩化ビニル、ポリウレタン、ポリエチレン、ポリ塩化ビニリデン、アルミニウム

13

ム等がある。このようなものは、例えば単層のシート（フィルム）又は2重以上の積層体（ラミネート）として用いられる。アルミニウム以外の素材としては綿布又は不織布の利用がよい。

【0040】更に、テープあるいはパッチに薬物及び浸透促進剤等を適用した際にしばしば生じる粘着特性の低下や皮膚刺激を軽減するために、皮膚刺激緩和剤や無機・有機充填剤を添加することができ、この際に、皮膚刺激緩和剤としてはビスボロール、カモミレオイル、アラントイン、グリセロール、ジバンテノール等を0.01～10重量%、好適には0.1～5重量%の範囲で存在させてもよい。また、粘着特性改善のための有機物及び無機物としては、セルロース、ポリエチレン、ナイロン6、ナイロン12、ポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレート等の有機高分子微粒子や、亜鉛華、酸化カルシウム、シリカ、カオリン、タルク、チタニウム等の無機物を0.1～30重量%、好適には0.5～10重量%の範囲で含有せしめることができる。

ケトプロフェン	10
プロピレングリコールモノラウレート	10
トコフェロールアセテート	1
亜鉛華	5
アクリル樹脂A ¹⁾	74
全体	100

（注1）アクリル樹脂A：ブチルアクリレートとオクチルアクリレート及びビニルアセテートの共重合体樹脂の流体（固体分：48.0%）

このようにして得られた混合物をシリコンにより処理したPET剥離ライナーに被覆させ、常温で20分以上放置した後、90℃にて10分以上乾燥し、乾燥時の厚さ※30

インドメタシン	10
グリセロールモノオレエート	10
トコフェロールアセテート	1
亜鉛華	5
アクリル樹脂B ²⁾	75
全体	100

（注2）アクリル樹脂B：ビニルアセテート-レジマールチポリマーの流体（固体分：31.0%）

このようにして得られた混合物をシリコンで処理した離型紙に被覆させ、乾燥した後、生成物質を伸縮性のある不織布に合紙させ、テープ形態の最終貼付剤を製造し

ジクロフェナクナトリウム	10
ポリオキシエチレンラウリルエーテル (E.O.=3) ³⁾	10
トコフェロールアセテート	1
ビスボロール	2
亜鉛華	5
アクリル樹脂A	72
全体	100

（注3）E.O.=3：ポリオキシエチレンラウリルエーテル中のエチレンオキシサイドのモル数が3であること

14

*【0041】粘着剤中に含有された生理的活性成分の濃度は、生理的活性成分の重量と粘着剤との和が1～40重量%、好ましくは5～35重量%、更に好ましくは7～30重量%である。

【0042】本発明によれば、上記の記載から明らかのように、粘着層中の生理的活性成分の飽和濃度は粘着剤の組成によって左右されるが、生理的活性成分を種々の組成物よりなる各々の粘着層中でほぼ飽和濃度のレベルで含有せしめることが望ましい。

【0043】

【実施例】以下、実施例、試験例及び比較例に基づいて、本発明を具体的に説明する。しかしながら、これらの実施例は単に例示であり、本発明の範囲を限定するものではない。

【0044】実施例1

以下の成分を以下に示す割合（重量%）で均一に混合し、貼付剤形態にて用いるための消炎・鎮痛経皮投与用製剤組成物を製造した。

ケトプロフェン	10
プロピレングリコールモノラウレート	10
トコフェロールアセテート	1
亜鉛華	5
アクリル樹脂A ¹⁾	74
全体	100

※が80μmの生成した物質を伸縮性のある不織布に合紙させ、テープ形態の最終貼付剤を製造した。

【0045】実施例2

以下の各成分を以下の割合（重量%）で均一に混合し、貼付剤形態にて用いるための消炎・鎮痛経皮投与用製剤組成物を製造した。

インドメタシン	10
グリセロールモノオレエート	10
トコフェロールアセテート	1
亜鉛華	5
アクリル樹脂B ²⁾	75
全体	100

☆た。

【0046】実施例3

以下の各成分を以下の割合（重量%）で均一に混合し、貼付剤の形態にて使用するための消炎・鎮痛経皮投与用製剤組成物を製造した。

ジクロフェナクナトリウム	10
ポリオキシエチレンラウリルエーテル (E.O.=3) ³⁾	10
トコフェロールアセテート	1
ビスボロール	2
亜鉛華	5
アクリル樹脂A	72
全体	100

を意味する。

このようにして得られた混合物をシリコンで処理したPET剥離ライナーに被覆させ、乾燥した後、生成した特質を伸縮性のある不織布に合紙させ、テープ形態の最終貼付剤を製造した。

【0047】実施例4

〔粘着剤1〕2-エチルヘキシルアクリレート97、4部、メタクリル酸2、5部、ポリエチレングリコールジメタアクリレート0、1部、過酸化ベンゾイル(BPO)1、0部及び酢酸エチル100部を還流冷却機、攪拌機を有する反応容器に仕込み、窒素雰囲気下にて徐々に攪拌しながら重合反応を行った。重合度を調節するために反応途中にエチルアセテート100部を徐々に加えて9時間反応させた。この時の重合率は99、9%であった。得られた重合体溶液に酢酸エチルの適量を加え、固形分の濃度を約40重量%に調節した。

【0048】〔粘着剤2〕2-エチルヘキシルアクリレート70部、アクリル酸10部、過酸化ベンゾイル(BPO)1、0部及びビニルアセテート20部を上記粘着剤1と同様の条件下で、エチルアセテートを加えて重合させた。この際の重合率は99、9%以上であった。また、アルミニウムアセテート(200rpm)を加えて自己硬化型にした。得られた重合体溶液に酢酸エチルの適量を加えて固形分の濃度を約40重量%に調節した。

【0049】〔粘着基剤(3)の製造〕上記の“粘着剤1”にケトプロフェンを固形分基準で20重量%となるように加え、そこに飽和溶解度を越える濃度で溶解させ、これをシリコン処理した離型紙に乾燥時の厚さが50μmとなるように被覆した。

【0050】〔粘着基剤(4)の製造〕上記の“粘着剤(2)”に20重量%の量の薬剤が添加され、そこに飽和溶解度を越える濃度で溶解させた。得られた混合物をシリコン処理した離型紙上に乾燥時の厚さが30μmとなるように被覆した。“粘着基剤(4)”が先ずポリエチレンフィルムに転写され、更に“粘着基剤(3)”がラミネートされ、2層の粘着基剤(3、4)からなる貼付剤が製造された。この際、乾燥は、常温で15分間放置して自然乾燥した後、90℃で10分間乾燥する条件で行われた。

【0051】実施例5

〔粘着基剤(4)の製造〕実施例4で得られた“粘着剤1”にケトプロフェンを固形分基準で20重量%となるように加え、そこに飽和溶解度を越える濃度で溶解し、これにヒアルロン酸粉末を5重量%の割合で均一に分散*

ケトプロフェン	10
アロピレングリコールモノラウレート	5
トコフェロールアセテート	2
亜鉛華	10
ゴム系樹脂C14)	73

* させた後、乾燥時の厚さが40μmになるように、シリコン離型紙に塗布して乾燥させた。このようにして得られた“粘着基剤(4)”をポリエステルフィルム上に転写させ、これに上記実施例4の“粘着基剤(3)”をラミネートさせて2層の粘着基剤からなる貼付剤を製造した。

【0052】実施例6

〔粘着基剤(3)の製造〕上記実施例4で得られた“粘着剤1”にケトプロフェンを固形分基準で20重量%となるように加え、そこに飽和溶解度を越える濃度で溶解し、これに経皮浸透促進剤としてポリオキシエチレンラウリルエーテル(E.O.=3)10重量%を加えた後、酸化防止剤として酢酸トコフェロール0、5重量%を加えて溶解させた。次に、経皮浸透促進剤に起因する粘着特性低下を改善するために3重量%の割合でコロイダルシリカを配合した。このようにして製造した粘着基剤を乾燥時の厚さが60μmとなるように離型紙に塗布した後乾燥した。

【0053】〔粘着基剤(4)の製造〕上記実施例4で得られた“粘着剤2”にケトプロフェンを固形分基準で20重量%となるように加え、そこに飽和溶解度を越える濃度で溶解し、これに経皮浸透促進剤としてポリオキシエチレンラウリルエーテル(E.O.=3)10重量%を加えた後、酸化防止剤として酢酸トコフェロール0、5重量%を加えた。得られた溶液を乾燥時の厚さが40μmとなるように離型紙に塗布した。次に、上記“粘着基剤(3)”をポリエステルフィルムに転写させ、更にその上にここで得られた“粘着基剤(4)”をラミネートさせて2層の粘着基剤からなる貼付剤を製造した。

【0054】実施例7

実施例4で得られた“粘着剤2”にケトプロフェンを固形分基準で20重量%となるように加え、そこに飽和溶解度を越える濃度で溶解し、これに経皮吸収促進剤としてアロピレングリコールモノオレエート10重量%を加えた後、酸化防止剤としてトコフェロール0、5重量%加えて溶解させた。それから、含水能調節剤としてセルロース粉末(粒径5~1、5μm)3重量%を均一に分散させた後、これを厚さ70μmとなるように離型紙に塗布して乾燥した。

【0055】実施例8

下記の各成分を下記に示す割合(重量%)で均一に混合し、貼付剤の形態で用いるための消炎・鎮痛経皮投与用薬剤組成物を製造した。

17

全体

100

(注4) ゴム系樹脂C1の組成は次の通りである。

スチレン-ブタジエンスチレンブロック共重合体	100
テルペン樹脂	75
ポリブテン	20
流動パラフィン	20
BHA	2

18

このようにして得られた混合物を剥離紙に被覆させて乾燥した後、生成した物質を伸縮性のある不織布に合紙させ、テープ状の最終貼付剤を製造した。

* 下記の各成分を下記に示す割合(重量%)で均一に混合し、貼付剤の形態で用いるための消炎・鎮痛経皮投与用薬剤組成物を製造した。

10

【0056】実施例9

*

ピロキシカム	10
グリセリンモノオレエート	5
トコフェロールアセテート	2
亜鉛華	10
ゴム系樹脂C1	73
全体	100

このようにして得られた混合物を剥離紙に被覆させ、乾燥した後、生成した物質を伸縮性のある不織布に合紙させ、テープ形態の最終貼付剤を製造した。

※ 下記の各成分を下記に示す割合(重量%)で均一に混合し、貼付剤の形態で用いるための消炎・鎮痛経皮投与用薬剤を製造した。

20

【0057】実施例10

※

ケトプロフェン	15
ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート	5
Ｌ-メントール	3
DＬ-カンファ	2
トコフェロールアセテート	2
亜鉛華	10
ゴム系樹脂C2 ⁵⁾	73
全体	100

(注5) ゴム系樹脂C2の組成は次の通りである。 30

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	100
水素化ロジン	80
ポリブテン	20
ラノリン	20
BHA	2

このようにして得られた混合物を剥離紙に被覆させ、乾燥した後、生成した物質を伸縮性のある不織布に合紙させ、テープ形態の最終貼付剤を製造した。

★ m) で攪拌しながら、実施例1で得られた貼付剤を皮膚に付着させた。一定の時間の経過後、リセプター部分の溶液を採取し、この採取した量だけの新しい緩衝溶液を補充した。採取した試量について、高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いて、ケトプロフェンの濃度を測定した。

40

【0058】上記実施例1、2及び、3で得られた貼付剤について、以下の通り、経皮浸透試験及び皮膚一次刺激試験を行った。結果を併せて示す。

【0059】経皮浸透試験

体重約350gの雄性ギニアビグの腹部の毛を電気バリカン(hair clipper)で刈り取った後、そのある部位を切り取り、冷蔵庫(-20℃以下)で保管し、必要な時に溶かして用いた。フランチタイプの拡散セルの中間に角質層側が上向きになるように切り取った皮膚を設けた後、その底部分の空間に0.05M磷酸塩緩衝溶液(pH7.4)を入れ、拡散セルの温度を37℃に保った。

〔高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)の分析条件〕

カラム: C₁₈μbondapak〔マサチューセッツ州 01757、ミルトン所在、ウォーターズクロマトグラフィー(Waters Chromatography)社製品〕

移動相: 55:45 v/v

メタノール: 0.02M磷酸塩緩衝液(pH4.0)

流速: 1ml/分

検出器: 紫外線254nm波長

リセプター溶液(緩衝溶液)を一定の速度(600rpm★50

【0060】実施例1で製造した貼付剤を始めとして、* 結果を表2に示す。
表1に示す種々の処方による各貼付剤について、上記と 【0061】
同様に、ケトプロフェンの皮膚浸透試験を行った。* 【表1】

表1：皮膚浸透促進試験に用いた貼付剤の種類

貼付 剤 番号	ケトプロ フェン 含量 (%)	浸透促 進剤* ¹ (%)	浸透促 進剤* ² (%)	浸透促 進剤* ³ (%)	亜鉛華 (%)	トコフェ ールセ レート (%)
1	10				5	1
2	20				5	1
3	25				5	1
4	30				5	1
5	40				5	1
6	10	10			5	1
7	10	20			5	1
8	30	10			5	1
9	10		10		5	1
10	10			10	5	1
11	20		5		5	1
12	20			5	5	1
13	10				10	2
14	10		5		10	2
15	15			5	10	2

- (注) 1. 上記全ての成分の含量の単位は重量%である。
2. 貼付剤番号1～12において、内容物の残りの成分は実施例1のアクリル樹脂(固体)であり、また、貼付剤番号13～15における残りの成分はゴム系樹脂(固体)である。
3. *1: プロピレングリコールモノラウレート
*2: ポリオキシエチレンラウリルエーテル(B.O.=8)
*3: グリセロールモノオレエート

【0062】

※ ※【表2】

21

22

表2: 表10 貼付剤のケトプロフェンの皮膚浸透率比較

貼付 剤 番号	経皮浸透速度 ($\mu\text{m}/\text{cm}^2/\text{時間}$)	経過時間 (hrs.)	経皮浸透 速度比率
1	15.5 (2.62)	2.19 (0.31)	1.00
2	20.7 (3.01)	1.96 (0.41)	1.34
3	24.5 (2.87)	1.93 (0.45)	1.58
4	31.7 (1.71)	1.47 (0.21)	2.05
5	34.6 (2.30)	1.38 (0.39)	2.23
6	26.8 (3.68)	1.95 (0.51)	1.73
7	35.7 (2.96)	2.01 (0.47)	2.30
8	45.9 (4.17)	1.58 (0.40)	2.92
9	34.2 (3.91)	1.94 (0.52)	2.21
10	36.2 (4.25)	2.09 (0.63)	2.34
11	33.2 (3.75)	1.68 (0.37)	2.14
12	35.2 (3.75)	1.96 (0.31)	2.26
13	20.5 (2.15)	2.53 (0.74)	1.32
14	34.4 (1.78)	1.57 (0.45)	2.22
15	35.1 (2.35)	1.64 (0.76)	2.26

- (注) 1. 括弧内の数字は標準偏差を意味する。
 2. 試験回数は全て4回以上である。
 3. *1: ケトプロフェンの含量が10%で、浸透促進剤を用いなかった場合を基準にした比率である。

【0063】〔結果〕ケトプロフェンの経皮浸透を増加させるためにケトプロフェンの粘着層中での含量を増加して飽和濃度以上に製造した時よりも、経皮浸透促進剤を用いて製造した場合の方が、ケトプロフェンの経皮浸透を増進させた。一般の技術で粘着層中に経皮浸透促進剤を含有させた場合、粘着特性が大幅に低下し、経皮浸透促進効果が半減するのに比べて、本発明の浸透促進剤は粘着特性の大きな変化なしに優れた浸透促進を発揮した。

【0064】皮膚一次刺激試験

実施例1の場合と同じ方法で製造した貼付剤を2.5 cm²の大きさに切断し、剥離ライナーを剥がした後、健康な成人試験者の前腕部位腕に付着させた。付着後24時間経過してから貼付剤を剥き取り、その後30分経過した後次のような判定基準に従って一次刺激の程度を*

*観察した。

判定数字 刺激程度

- 0 刺激なし
 1 少しの刺激あり
 2 かなりの刺激あり(赤発)
 3 甚だしい刺激あり(赤発、浮腫)
 4 極く甚だしい刺激あり(赤発、浮腫)

観察された刺激の程度を基に、下記式により反応度を求めた。

$$40 \text{ 反応度}(\%) = \left[\left(\text{反応者数} \times \text{判定数字} \right) \text{の和} / \left(\text{試験者数} \times 4 \right) \right] \times 100$$

皮膚一次刺激試験に用いた貼付剤の処方表3の通りであり、試験結果は表4に示す通りであった。

【0065】

【表3】

表3. 一次刺激試験に用いた貼付剤の種類

貼付剤 番号	フロン 含量 (%)	実施例10 7カリ樹脂 (%)	浸透促 進剤*1 (%)	浸透促 進剤*2 (%)	ビサボ ロール 0 含量 (%)
1	10	90			
2	10	80	10		
3	10	80		10	
4	10	79.5	10		0.5
5	10	79	10		1
6	10	78	10		2
7	10	75	10		5
8	20	58	20		2
9	10	78		10	2
10	20	69		10	1

(注) 1. *1: プロピレングリコールモノラウレート
*2: ポリオキシエチレンラウリルエーテル
(B.O.=9)

2. 全ての含量の単位は重量%である。

【0066】

* * 【表4】

表4: 皮膚一次刺激試験結果

貼付剤 番号	試験者 数	反応度 (%)	皮膚副作用頻度 (おそれ含む)
1	17	2.9	2/17
2	17	5.9	4/17
3	15	6.7	4/15
4	15	5.0	3/15
5	15	0.0	0/15
6	15	0.0	0/15
7	15	5.0	3/15
8	17	4.4	3/17
9	15	1.7	1/15
10	17	0.0	0/17

【0067】上記のデータから明らかなように、ビサボロールを添加したあらゆる場合において、皮膚一次刺激の軽減効果は観察されなかったが、ビサボロールは、1～2%の濃度では有効な皮膚刺激緩和剤として使用される。加えて、全般的な貼付剤の刺激の程度は10%以内※50

※であり、これらの貼付剤は皮膚刺激に対して安全性を有することが判明した。

【0068】比較例1

実施例4で調製した粘着基剤(3)のみをその厚さが80μmとなるように離型紙に塗布し、これをポリエチレ

25

ンフィルムとラミネートして単層の貼付剤を製造した。

【0069】比較例2

実施例4で調製した“粘着剤1”にケトプロフェンを固形分基準で20重量%となるように加え、そこに飽和溶解度を越える濃度で溶解させ、これに経皮吸収促進剤としてプロピレングリコールモノオレエート10重量%を加えた後、酸化防止剤としてトコフェロール0.5重量%を加えて溶解させ、皮膚刺激緩和剤としてピサボロー*

26

*ル2重量%を加えて溶解させた。これを厚さ70 μ mとなるよう離型紙に塗布して乾燥させた。

【0070】実施例4、5、6、7と比較例1、2による経皮浸透試験

上記の経皮浸透試験と同一の方法で試験した。結果を表5に示す。

【0071】

【表5】

表5：ケトプロフェンの皮膚浸透率比較

貼付剤	皮膚透過速度 (μ g/cm ² /hr)	経過時間 (hrs.)	相対透過速度
実施例4	17.7 (3.79)	2.78 (0.74)	1.97
" 5	15.6 (2.28)	3.14 (1.45)	1.73
" 6	27.4 (2.11)	1.75 (1.23)	3.04
" 7	18.8 (3.18)	2.20 (0.79)	2.09
" 8	26.5 (2.15)	1.86 (0.71)	1.71
" 10	21.4 (1.78)	1.27 (0.85)	1.38
比較例1	9.0 (3.45)	3.05 (1.05)	1.00
" 2	22.4 (2.79)	1.67 (0.68)	2.49

(注) 括弧内の数字は標準偏差を意味する。

【0072】実施例4、5、6と比較例1、2による一 ※結果を表6に示す。

次刺激試験

【0073】

上記の皮膚一次刺激試験と同一の方法で試験を行った。※

【表6】

表6：皮膚一次刺激試験結果

貼付剤	試験者数	反応度	皮膚副作用頻度 (かゆみ含む)
実施例4	13	5.8	2/13
" 5	13	5.8	3/13
" 6	13	3.8	2/13
" 7	13	0.0	0/13
" 8	13	0	0/13
" 10	13	3.8	2/13
比較例1	13	3.8	2/13
" 2	13	1.9	1/13

【0074】

【発明の効果】本発明の経皮投与型薬物用貼付剤は、皮膚に対する刺激が非常に少なく、生理的活性成分の優れた皮膚への放出及び転移の性能の故に関節炎等の病気に對して迅速に薬効を示し、また、薬効が皮膚への最小の★50

★付着面積において優れた薬効が得られることから、皮膚への付着に起因する不快感を低減させることができる。また、この経皮投与型薬物用貼付剤によれば、接着基剤内における薬物の溶解度を高め、皮膚を通して効果的に薬物を吸収させることができ、更に、多層のラミネーシ

27

ョン法を利用して粘着基剤中の含水率を制御することにより、薬物を望ましい濃度にして皮膚あるいは粘膜を通じて投与する徐放化貼付剤とすることができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】 図1は、単層放出調節型経皮投与用パッチの断面説明図である。

【図1】

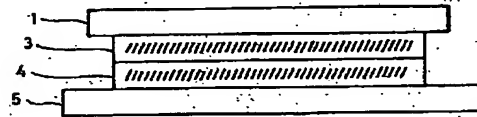


28

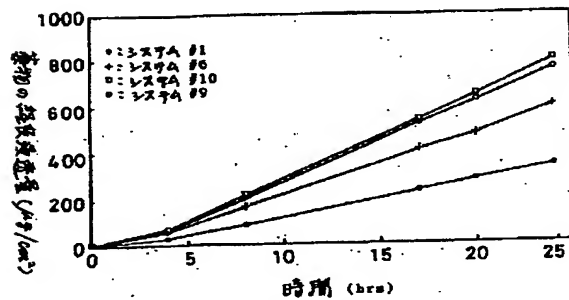
【図2】 図2は、本発明の多層経皮投与用パッチの断面説明図である。

【図3】 図3は、本発明の経皮投与用システムがグinea pig (guinea pig) の皮膚に適用された際における、薬物の経皮浸透量の変化を時間に対して示したグラフ図である。

【図2】



【図3】



フロントページの続き

(72)発明者 安 鐘 源
大韓民国ソウル特別市東雀區新大方洞601
-22

(72)発明者 韓 相 勳
大韓民国京畿道長安市芭長洞570-36